COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE DYRK1A

CAMPO TÉCNICO

Esta divulgación proporciona compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables que inhiben la quinasa 1A regulada por fosforilación de tirosina de especificidad dual (DYRK1A). Estos compuestos son útiles, por ejemplo, para tratar una afección, enfermedad o trastorno en los que el aumento (p. ej. exceso) de la activación de DYRK1A contribuye a la patología y/o síntomas y/o evolución de la afección, enfermedad o trastorno (por ejemplo, un trastorno neurológico) en un sujeto (por ejemplo, un ser humano). Esta divulgación también proporciona composiciones que las contienen, así como métodos para usarlas y fabricarlas.

ANTECEDENTES

La quinasa 1A regulada por fosforilación de tirosina de especificidad dual (DYRK1A) es una serina/treonina/tirosina quinasa de 763 aminoácidos y 85 kDa ubicada en el cromosoma 21 (21q22.2). DYRK1A posee actividad catalítica que está regulada por la autofosforilación de un residuo de tirosina (Y321) que da como resultado una actividad serina/treonina quinasa constitutivamente activa. *Véase* Abbassi, et ál., *Pharmacology & Therapeutics*, 151, 87-98 (2015). Dado que DYRK1A es constitutivamente activo, su actividad depende de la dosis. Por lo tanto, se ha demostrado que tanto los niveles elevados como los niveles reducidos de DYRK1A (en relación con los niveles en estado natural) conducen a un deterioro neurológico. *Véase* Duchon y Herault, *Front Behav. Neurosci.* 10, 104-104 (2016). DYRK1A también es miembro de una gran familia de quinasas CMGC, que incluyen quinasas dependientes de ciclina (CDK), proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), glucógeno sintasa quinasas (GSK) y quinasas similares a CDC (CLK).

Además, se ha demostrado que DYRK1A tiene un papel en la regulación del ciclo celular, al menos en parte al fosforilar (y así inhibir) el factor nuclear de la familia de factores de transcripción de las células T activadas (NFAT). Además, se han identificado más de 20 sustratos de DYRK1A, incluida la señalización celular, la modulación de la cromatina, la expresión genética, el empalme alternativo, la función citoesquelética y sináptica. *Véase* Abassi, et ál, (2016). La desregulación de DYRK1A está implicada en diversos estados patológicos como la enfermedad de Alzheimer, el autismo y el síndrome de Down. En algunos casos, nuevas mutaciones en DYRK1A se han asociado con fenotipos de autismo. *Véase, por ejemplo,* Dang, et ál., *Molecular Psychiatry*, 23, 747-758 (2018).

También se sabe que DYRK1A desempeña un papel importante en el desarrollo del cerebro. Por ejemplo, la actividad reducida de DYRK1A (como tener una sola copia de la mutación de pérdida de función) durante el desarrollo neuronal da como resultado fenotipos de discapacidad intelectual. Por el contrario, la trisomía 21 en personas con síndrome de Down se asocia con una triplicación del gen DYRK1A, lo que da como resultado una actividad elevada de DYRK1A. DYRK1A está ubicado en el cromosoma 21, específicamente dentro de la "región crítica del síndrome de Down", una porción del cromosoma 21 que incluye genes particularmente relevantes para el desarrollo de fenotipos del síndrome de Down. Como resultado, los individuos con síndrome de Down tienen tres copias de DYRK1A y, dado que DYRK1A es sensible a la dosis, los niveles elevados de DYRK1A en dichos individuos afectan notablemente la localización y función de la proteína DYRK1A. La expresión de DYRK1A también está elevada en el SNC en individuos con enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Pick y la enfermedad de Alzheimer.

Además, aproximadamente el 50% de las personas con síndrome de Down finalmente desarrollan la enfermedad de Alzheimer, y los síntomas generalmente comienzan entre los 40 y 60 años. DYRK1A fosforila la proteína precursora de amiloide (APP), que promueve la producción del péptido β-amiloide patógeno (Aβ). Dyrk1A también fosforila tau tanto directa como indirectamente (*ver* Abassi, et ál, (2016)). Tanto la patología β-amiloide como la tau están asociadas con fenotipos del síndrome de Down.

La normalización de la dosis del gen DYRK1A mediante el cruce de ratones Ts65Dn (modelo DS) con ratones knockout para DYRK1A revierte muchos fenotipos similares a los de Azlheimer. *Ver* García-Cerro et ál., 2017. En personas con síndrome de Down, los niveles de ARNm de DYRK1A, los niveles de proteína y la actividad de la quinasa aumentan aproximadamente en un 50%, lo que refleja el número de copias del gen. *Véase* Liu et ál., 2008; *ver también* Wegiel et ál., 2011.

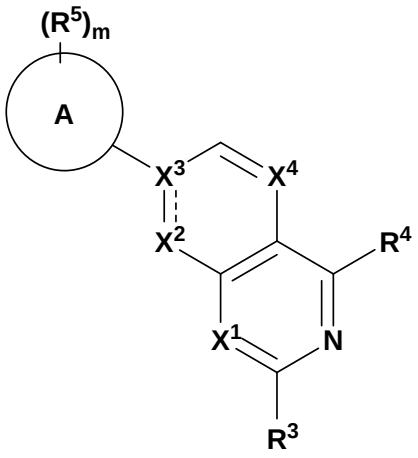
Debido a que no hay tratamiento disponible para estos trastornos neurológicos, el pronóstico para personas con, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer es malo. Esto puede ser particularmente devastador porque la enfermedad de Alzheimer es responsable de una fuerte disminución en la supervivencia en personas con síndrome de Down mayores de 45 años. Sólo alrededor del 25 % de las personas con síndrome de Down viven más de 60 años y la mayoría de ellos ha desarrollado la enfermedad de Alzheimer.

En todos los individuos, la demencia sigue siendo una importante necesidad médica insatisfecha y una carga costosa para la salud pública. Actualmente, 1 de cada 3 personas mayores desarrolla demencia y alrededor del 70 % de los casos de demencia se atribuye a la enfermedad de Alzheimer. Alrededor del 11 % de los estadounidenses mayores de 65 años padecen EA, lo que representa más de 6,2 millones en 2021. Se prevé que esta cifra supere los 12 millones en 2050 (www.Alz.org).

Actualmente, no se ha aprobado ninguna terapia para tratar la enfermedad de Alzheimer asociada con el síndrome de Down, lo que representa una importante necesidad médica no cubierta. Algunos inhibidores de DYRK1A se han probado *in vitro* o en modelos preclínicos animales para tratar la enfermedad de Alzheimer o el síndrome de Down; sin embargo, dado que DYRK1A es un miembro de la familia de quinasas CMGC altamente conservada, identificar compuestos que se dirijan selectivamente a DYRK1A ha resultado un desafío. Por tanto, sigue siendo necesario identificar inhibidores de DYRK1A para tratar el síndrome de Down, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Alzheimer asociada con el síndrome de Down y otras enfermedades neurodegenerativas y neurológicas.

COMPENDIO

Algunas modalidades proporcionan un compuesto con la Fórmula (I-O):



(I-O)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

cada línea discontinua representa un enlace simple o un enlace doble;

X^1 es CR^1 o N;

X^2 es CR^2, C(=O), o N;

X^3 es C o N; siempre que cuando X^2 sea C(=O), X^3 sea N;

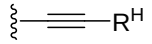
X^4 es CH o N;

El anillo A es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

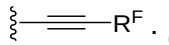
R^1 es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con -C(=O)alquilo C1-C6 o -C(=O)OR^A, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, haloalcoxi C1-C6, -C(=O)-heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6 o halógeno, o -OR^B;

R^B es un heterociclilo de 3-6 miembros, un heteroarilo de 5-6 miembros, un arilo C6-C10 o un cicloalquilo C3-C6, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, ciano, hidroxi, -C(=O)OH, -C(=O)alquilo C1-C6, –$S(O_2)$-alquilo C1-C6 o -NR^CR^D seleccionados independientemente;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, -C(=O)-heterociclilo de 3-6 miembros, -NH-cicloalquilo C3-C6-C(=O)OR^A, o -O-cicloalquil C3-C6-C(=O)OR^A;

R^3 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, haloalcoxi C1-C6, ciano, cicloalquilo C3-C6, -XR^G, o  ;

R^4 es hidrógeno, halógeno o alquilo C1-C6;

R^5 es hidrógeno, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con heterociclilo de 3-6 miembros; -X-R^E; -cicloalquilo C3-C6-C(=O)OR^A; o  ; o

R^5 y el átomo de carbono y/o nitrógeno al que está unido, forma un enlace con un átomo de carbono o nitrógeno adyacente, reemplazando el átomo de hidrógeno en el átomo de carbono o nitrógeno adyacente, y juntos R^5 y los dos átomos de carbono y/o nitrógeno adyacentes en el Anillo A forman un (i) arilo C6-C10 opcionalmente sustituido con un heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente o -C(=O)OR'; (ii) un heterociclilo de 3-6 miembros; o un (iii) un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente o C(=O)OR', y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6;

R^E es un heterociclilo de 3-10 miembros, un heteroarilo de 5-6 miembros o un cicloalquilo

C3-C6, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6, NR^IR^J, o -C(=O)OH;

R^F es un heterociclilo de 3-6 miembros, un heteroarilo de 5-6 miembros o un cicloalquilo C3-C6, cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6; o un alquinilo C2-C6 opcionalmente sustituido con hidroxi;

R^G es un heterociclilo de 3-6 miembros o un cicloalquilo C3-C6, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente, -C(=O)alquilo C1-C6, -C(=O)OH o NR^CR^D;

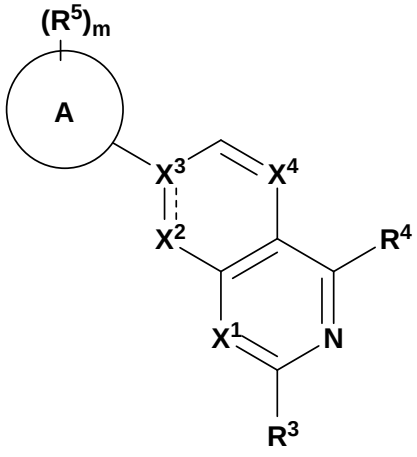
R^H es un alcoxi C1-C6, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con hidroxi o un heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6;

X es –NH–, –NH(C=O)–, –NHC(=O)O–, –O–, –(C=O) – o CH_2;

cada R^A, R^C, R^D, R^I y R^J se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C1-C6; y

m es 0, 1, o 2.

Algunas modalidades proporcionan un compuesto con la Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

cada línea discontinua representa un enlace simple o un enlace doble;

X^1 es CR^1 o N;

X^2 es CR^2, C(=O), o N;

X^3 es C o N; siempre que cuando X^2 sea C(=O), X^3 sea N;

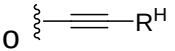
X^4 es CH o N;

El anillo A es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

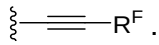
R^1 es hidrógeno, halógeno, ciano, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con -C(=O)alquilo C1-C6 o -C(=O)OR^A, alcoxi C1-C6, -C(=O)-heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, o -OR^B;

R^B es un heterociclilo de 3-6 miembros, un heteroarilo de 5-6 miembros, un arilo C6-C10 o un cicloalquilo C3-C6, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, ciano, hidroxi, -C(=O)OH, -C(=O)alquilo C1-C6, –$S(O_2)$-alquilo C1-C6 o -NR^CR^D seleccionados independientemente;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, -C(=O)-heterociclilo de 3-6 miembros, -NH-cicloalquilo C3-C6-C(=O)OR^A, o -O-cicloalquilo C3-C6-C(=O)OR^A;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, ciano, cicloalquilo C3-C6, -X-R^G o  ;

R^4 es hidrógeno o alquilo C1-C6;

R^5 es hidrógeno, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con heterociclilo de 3-6 miembros; -X-R^E; -cicloalquilo C3-C6-C(=O)OR^A; o  ; o

R^5 y el átomo de carbono y/o nitrógeno al que está unido, forma un enlace con un átomo de carbono o nitrógeno adyacente, reemplazando el átomo de hidrógeno en el átomo de carbono o nitrógeno adyacente, y juntos R^5 y los dos átomos de carbono y/o nitrógeno adyacentes en el Anillo A forman un (i) arilo C6-C10 opcionalmente sustituido con un heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente o -C(=O)OR'; (ii) un heterociclilo de 3-6 miembros; o un (iii) un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente o C(=O)OR', y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6;

R^E es un heterociclilo de 3-10 miembros, un heteroarilo de 5-6 miembros o un cicloalquilo C3-C6, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6, NR^IR^J, o -C(=O)OH;

R^F es un heterociclilo de 3-6 miembros, un heteroarilo de 5-6 miembros o un cicloalquilo C3-C6, cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6; o un alquinilo C2-C6 opcionalmente sustituido con hidroxi;

R^G es un heterociclilo de 3-6 miembros o un cicloalquilo C3-C6, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente, -C(=O)alquilo C1-C6, -C(=O)OH o NR^CR^D;

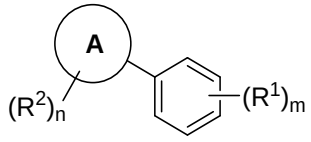
R^H es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con hidroxi o un heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6;

X es –NH–, –NH(C=O)–, –NHC(=O)O–, –O–, –(C=O) – o CH_2;

cada R^A, R^C, R^D, R^I y R^J se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C1-C6; y

m es 0, 1, o 2.

Algunas modalidades proporcionan un compuesto de Fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

el anillo A es un heteroarilo de 5-14 miembros o un heterociclilo de 5-14 miembros;

cada R^1 es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, $C(=O)OR^A$, $-NR^BR^C$, y $-C(=O)NR^BR^C$;

cada R^2 es independientemente $–C(=O)OR^D$, alquilo C1-C6, alquinilo C2-C6 opcionalmente sustituido con heterociclilo de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, -C(=O)-fenilo, -(alquil C1-C6)-fenilo, -(alquil C1-C6)-heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6 o $-CO_2$ alquilo C1-C6, fenilo opcionalmente sustituido con ciano o flúor, $-NHC(=O)R^E$, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6,

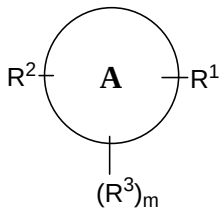
m es 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2 o 3;

cada R^A, R^B, R^C y R^D es independientemente hidrógeno o alquilo C1-C6; y

cada R^E se selecciona independientemente de cicloalquilo C3-C6, un alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido de 4-8 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6.

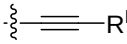
Algunas modalidades proporcionan un compuesto de Fórmula (III):



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

el anillo A es heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 5-6 miembros;

R^1 es –NHC(=O)(alquileno C1-C6)$_n$$R^A$, fenilo opcionalmente sustituido con -NR^FR^G, -QRC^C o  ;

R^2 es cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con –CO_2R^B, heteroariloxi de 5-10 miembros, -(alquileno C1-C6)$_p$-heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, ciano o 4-6 heterociclilo de 4-6 miembros; -(alquilen C1-C6)$_t$-fenilo opcionalmente sustituido con ciano o -NR^DR^E; heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6;

R^3 es alquilo C1-C6;

R^A es heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6 o heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6 o alquilo C1-C6,

R^B es hidrógeno o alquilo C1-C6;

R^C es heterociclilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros o fenilo opcionalmente sustituido con –(alquilen C1-C6)-NR^DR^E;

R^D, R^E y R^F son independientemente hidrógeno, alquilo C1-C6 o cicloalquilo C3-C6;

R^G es hidrógeno, alquilo C1-C6, -C(=O)-alquilo C1-C6 o -C(=O)-cicloalquilo C3-C6;

R^H es heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente;

Q es alquileno C1-C6, NH u O;

m es 0 o 1;

n es 0 o 1;

p es 0 o 1; y

t es 0 o 1.

En la presente también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un portador

farmacéuticamente aceptable.

En este documento se proporciona un método para tratar un trastorno neurológico en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica como se proporciona en este documento.

En este documento también se proporciona un método para tratar un trastorno neurológico en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende (a) determinar que el trastorno neurológico está asociado con una desregulación de un gen *DYRK1A*, una proteína DYRK1A, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica como se proporciona en este documento.

En este documento se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado a DYRK1A en un sujeto, donde el método comprende administrar a un sujeto identificado o diagnosticado con una enfermedad o trastorno asociado a DYRK1A una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica como se proporciona en este documento.

La presente divulgación también proporciona un método para tratar un trastorno neurológico asociado a DYRK1A en un sujeto, donde el método comprende: determinar que el trastorno neurológico en el sujeto es una enfermedad o trastorno asociado a DYRK1A; y administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica como se proporciona en este documento.

En este documento se proporciona además un método para tratar un trastorno neurológico asociado a DYRK1A en un sujeto, donde el método comprende administrar a un sujeto identificado o diagnosticado con un trastorno neurológico asociado a DYRK1A una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica como se proporciona en este documento.

La presente divulgación también proporciona un método para tratar un trastorno neurológico asociado a DYRK1A en un sujeto, donde el método comprende: determinar que el trastorno neurológico en el sujeto es un trastorno neurológico asociado a DYRK1A; y administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica como se proporciona en este documento.

En este documento se proporciona un método para tratar a un sujeto, donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica como se proporciona en este documento, a un sujeto que tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene una desregulación de un gen *DYRK1A*, una proteína DYRK1A, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos.

La presente divulgación también proporciona un método para inhibir DYRK1A en una célula de mamífero, donde el método comprende poner en contacto la célula de mamífero con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

Los detalles de una o más modalidades de la descripción se establecen en las figuras adjuntas y la descripción a continuación. Otros elementos y ventajas de la presente descripción serán evidentes a partir de la descripción y las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La quinasa 1A regulada por fosforilación de tirosina de especificidad dual (DYRK1A) es un miembro de la familia de quinasas reguladas por fosforilación de tirosina (DYRK) de especificidad dual, que también forma parte de la familia más grande de quinasas CGMC. DYRK1A es una serina/treonina quinasa de 763 aminoácidos y 85 kDa ubicada en el cromosoma 21. DYRK1A contiene una secuencia señal de direccionamiento nuclear, un dominio de proteína quinasa, un motivo de cremallera de leucina y una repetición de 13 histidinas consecutivas altamente conservadora. El empalme alternativo DYRK1A genera varias variantes de transcripción que se diferencian entre sí en la región no traducida 5' o en la región codificante 3', lo que da como resultado al menos cinco isoformas diferentes.

DYRK1A posee actividad catalítica que está regulada por la autofosforilación de un residuo de tirosina (Y321) que da como resultado una actividad serina/treonina quinasa

constitutivamente activa. Dado que DYRK1A es constitutivamente activo, su actividad depende de la dosis. Por lo tanto, se ha demostrado que tanto los niveles elevados como los niveles reducidos de DYRK1A (en relación con los niveles en estado natural) conducen a un deterioro neurológico.

DYRKIA muestra un amplio espectro de sustratos (p. ej., una amplia gama de objetivos), incluidos factores de empalme, proteínas sinápticas y factores de transcripción. Se expresa de manera ubicua en todos los tejidos y células de los mamíferos, aunque en diferentes niveles, con niveles particularmente altos en los tejidos cerebrales embrionarios y adultos. El gen DYRKIA humano es un gen candidato para tratar varias características del síndrome de Down, incluido el deterioro intelectual y la enfermedad de Alzheimer asociada con el síndrome de Down, debido a su localización en la región crítica del síndrome de Down en el cromosoma 21 y su papel en la función cerebral. En particular, *Drosophila* con mutaciones perjudiciales en el ortólogo de DYRKIA (“Minicerebro”) tiene un número reducido de neuronas en su sistema nervioso central. Asimismo, los ratones heterocigotos para un alelo alterado del gen Dyrk1a presentan una viabilidad disminuida, alteraciones del comportamiento y retraso en el crecimiento. Fotaki, et ál., *Mol Cell Biol.*, 22(18): 6636-6647 (2014).

La identificación de cientos de genes desregulados por la sobreexpresión de DYRK1A y numerosas proteínas citosólicas, citoesqueléticas y nucleares, incluidos factores de transcripción, fosforiladas por DYRK1A, indica que la sobreexpresión de DYRK1A es fundamental para la desregulación de múltiples vías en el cerebro en desarrollo y envejecido de personas con síndrome de Down. La identificación de las vías de transducción o señalización celular de DYRK1A puede conducir a una mejor comprensión de cómo la sobreexpresión (o subexpresión) de DYRK1A conduce a diversos estados patológicos en los que se sabe que está involucrado. Específicamente, se sabe que DYRK1A es activo en la señalización activada de PI3K/Akt, una vía implicada en gran medida en el desarrollo, el crecimiento y la supervivencia neuronal. También se sabe que DYRK1A es activo en la actividad de ASK1/JNK1 y los inhibidores de DYRK1A pueden inducir muerte neuronal y apoptosis. También se sabe que DYRK1A fosforila p53 durante el desarrollo del cerebro embrionario, y los inhibidores de DYRK1A pueden prevenir la alteración de la proliferación neuronal. DYRK1A también fosforila las proteínas sinápticas Amph 1, Dinamina 1 y Sinaptojanina, que participan en la regulación de la endocitosis y los inhibidores de DYRK1A pueden conservar la plasticidad sináptica al prevenir

la alteración del número, tamaño y morfología de las espinas dendríticas. Los fosforilados de DYRK1A también inhiben la presenilina 1, la subunidad catalítica de la γ-secretasa. Ryu, et ál., *J Neurochem.*, 115(3): 574-84 (2010).

La sobreexpresión de DYRK1A conduce a alteraciones estructurales y funcionales que incluyen discapacidad intelectual y demencia, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer. En particular, los genes implicados en los trastornos del aprendizaje, los cambios en la flexibilidad sináptica, la pérdida de memoria y los ciclos celulares anormales dan como resultado síntomas neuropatológicos similares a la demencia asociada con la enfermedad de Alzheimer. DYRK1A también puede afectar la proliferación y diferenciación de progenitores neuronales, influyendo así en la neurogénesis y el crecimiento cerebral. También puede afectar la neurotransmisión y la formación de espinas dendríticas a través de su interacción con las proteínas sinápticas y el citoesqueleto.

Una posible fuente de tratamiento son los inhibidores de DYRK1A. Los inhibidores que pueden normalizar los niveles de DYRK1A en el síndrome de Down pueden mejorar la plasticidad sináptica y retrasar la aparición de la patología de la enfermedad de Alzheimer, incluida la hiperfosforilación de tau. Por lo tanto, inhibir la actividad de DYRK1A en individuos con síndrome de Down podría contrarrestar los efectos fenotípicos de su sobreexpresión y es una vía potencial para el tratamiento de dichos defectos del desarrollo y la prevención y/o mitigación de la neurodegeneración asociada a la edad, incluida la enfermedad de Alzheimer asociada con el síndrome de Down. Los estudios han demostrado que la inhibición de DYRK1A sobreexpresado dio como resultado niveles normales de DYRK1A y se ha descubierto que mejora los déficits cognitivos y conductuales en modelos transgénicos. *Véase, por ejemplo,* Stringer, et ál., *Mol Genet Genomic Med*, 5, 451-465 (2017) y Feki y Hibaoui, *Brain Sci*, 8, 187 (2018). Sin embargo, a pesar de los resultados prometedores, existe una variación considerable entre los estudios en términos de resultados. Las discrepancias se atribuyeron a diferencias en el modelo, dosis, vía de administración, composición del inhibidor y momento de administración.

El galato de epigalocatequina (EGCG) es el flavonoide principal del té verde y ha sido investigado por sus efectos terapéuticos, que incluyen actividad antioxidante, antiinflamatoria, anticancerígena, antiinfecciosa y neuroprotectora. Véase Bhat et ál. Hacia el descubrimiento de análogos del galato de epigalocatequina similares a fármacos como inhibidores de Hsp90, *Bioorg Med Chem Lett*, 24, 2263-2266 (2014). EGCG es un inhibidor de DYRK1A no competitivo

con ATP y los estudios han demostrado que el extracto de té verde que comprende un 41 % de EGCG fue capaz de aliviar el deterioro cognitivo observado en ratones transgénicos que expresan en exceso DYRK1A. También se ha demostrado que ECGC mejora el reconocimiento de la memoria y la memoria de trabajo. Sin embargo, la ECGC no es significativamente selectiva y tiene numerosos efectos no deseados, lo que reduce su uso potencial a largo plazo.

SM07883 es un inhibidor de DYRK1A biodisponible por vía oral (%F 92 % en ratones, 109 % en monos), penetrante BBB (IC50 1,6 nM) que también muestra una potente inhibición de DYRK1B, CLK4 y GSK3β en ensayos de quinasa. Se descubrió que protege contra la hiperfosforilación de tau en modelos de ratón. SM07883 se probó para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en un estudio de fase 1 en Australia (ACTRN12619000327189). Sin embargo, según la página de descripción del estudio en www.anzctr.org.au, la fecha de la última recopilación de datos fue en mayo de 2019 y no se han publicado resultados del ensayo.

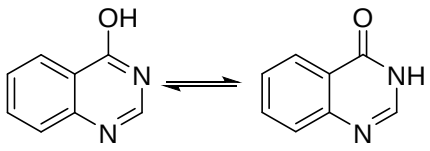
La presente divulgación proporciona compuestos de Fórmula (I), (II), y (III), y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, que inhiben la quinasa 1A regulada por fosforilación de tirosina de especificidad dual (DYRK1A). Estas entidades químicas son útiles, p. ej., para tratar una afección, enfermedad o trastorno en los que el aumento de la activación de DYRK1A (p. ej., excesiva) contribuye a la patología y/o síntomas y/o progresión de la afección, enfermedad o trastorno (p. ej., un trastorno neurológico en un sujeto (p. ej., un ser humano). Esta divulgación también proporciona composiciones que las contienen, así como métodos para usarlas y fabricarlas.

Definiciones

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que entiende normalmente un experto en la técnica a la que pertenece la presente descripción. Los métodos y materiales se describen en el presente documento para su uso en la presente divulgación; también se pueden utilizar otros métodos y materiales adecuados conocidos en la técnica. Los materiales, métodos y ejemplos son únicamente ilustrativos y no pretenden ser limitantes. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes, secuencias, entradas de bases de datos y otras referencias mencionadas en la presente se incorporan mediante referencia en su totalidad. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluidas las definiciones.

El término "compuesto", tal como se utiliza en el presente documento, pretende incluir todos los

estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros y variantes isotópicamente enriquecidas de las estructuras representadas. Los compuestos aquí identificados por su nombre o estructura como una forma tautómera particular pretenden incluir otras formas tautómeras a menos que se especifique lo contrario. Por ejemplo, si el quinazolin-4-ol está cubierto por una reivindicación o modalidad, entonces la quinazolin-4(3H)-ona también está cubierta por la reivindicación o modalidad (ver más abajo).



Se apreciará que ciertos compuestos proporcionados en el presente documento pueden contener uno o más centros de asimetría y, por lo tanto, pueden prepararse y aislarse en una mezcla de isómeros tal como una mezcla racémica, o en una forma enantioméricamente pura. A menos que se indique lo contrario cuando un compuesto descrito se nombra o representa a través de una estructura sin especificar la estereoquímica (por ejemplo, una estructura “plana”) y tiene uno o más centros quirales, debe entenderse que representa todos los estereoisómeros posibles del compuesto.

La expresión “alrededor de”, cuando hace referencia a un número o a un intervalo numérico, significa que el número o intervalo numérico al que se refiere es una aproximación, por ejemplo, dentro de la variabilidad experimental y/o error experimental estadístico, y por lo tanto, el número o intervalo numérico puede variar hasta ±10% del número o intervalo numérico indicado.

El término "aceptable" con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se usa en este documento, significa que no tiene ningún efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que está siendo tratado.

El término "inhibir" o "inhibición de" significa reducir en una cantidad medible, o prevenir completamente (por ejemplo, inhibición del 100%).

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usa en la presente, hacen referencia a una cantidad suficiente de una entidad química que se administra que aliviará en alguna medida uno o más síntomas de la enfermedad o afección en tratamiento. El resultado incluye la reducción y/o el alivio de los signos, los síntomas o las causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad

terapéuticamente eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de composición que comprende un compuesto tal como se describe en la presente, que se requiere que proporcione una disminución clínicamente significativa en los síntomas de la enfermedad. Una cantidad "terapéuticamente eficaz" apropiada en cualquier caso individual se determina mediante el uso de cualquier técnica adecuada, tal como un estudio con dosis escalonadas.

La expresión "excipiente" o “excipiente farmacéuticamente aceptable” se refieren a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga, diluyente, portador, solvente o material encapsulante líquido o sólido. En una modalidad, cada componente es “farmacéuticamente aceptable” en el sentido de que sea compatible con los demás ingredientes de una formulación farmacéutica, y adecuado para su uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin una toxicidad, irrigación, respuesta alérgica, inmunogenicidad excesivos u otros problemas o complicaciones, de forma congruente con una relación razonable entre riego y beneficio. *Véanse, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21.ª ed*.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6.ª ed.*; Rowe et ál., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; *Handbook of Pharmaceutical Additives, 3.ª ed.*; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2.ª ed.*; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una formulación de un compuesto que no causa irritación significativa al organismo al que se administra y no anula la actividad biológica ni las propiedades del compuesto. En determinados casos, las sales farmacéuticamente aceptables se obtienen al hacer reaccionar un compuesto un compuesto descrito en la presente con ácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfonato, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. En algunos casos, las sales farmacéuticamente aceptables se obtienen al hacer reaccionar un compuesto que tiene un grupo ácido descrito en la presente con una base para formar una sal, tal como, una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalino térreo, tal como una sal de calcio o de magnesio, una sal de bases orgánicas tal como diciclohexilamina, *N*-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares, o mediante otros métodos determinados previamente. La sal farmacéuticamente

aceptable no está específicamente limitada, siempre que se pueda utilizar en medicamentos. Los ejemplos de una sal que forman los compuestos descritos en la presente con una base incluyen los siguientes: sales de estos con sales inorgánicas, tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio; sales de estos con bases orgánicas, tales como metilamina, etilamina y etanolamina; sales de estos con aminoácidos básicos, tales como lisina y ornitina; y sal de amonio. Las sales pueden ser sales de adición de ácido, que se ejemplifican específicamente mediante sales de adición de ácido con los siguientes: ácidos minerales, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfonato y ácido etanosulfónico; aminoácidos ácidos, tales como ácido aspártico y ácido glutámico.

El término "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto descrito en el presente documento con otros componentes químicos (denominados colectivamente en el presente documento "excipientes"), tales como portadores, estabilizadores, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión y/o agentes espesantes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Existen múltiples técnicas de administración de un compuesto en la técnica que incluyen, entre otras: administración rectal, oral, intravenosa, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

El término "sujeto" se refiere a un animal, que incluye, entre otros, un primate (*por ejemplo*, humano), mono, vaca, cerdo, oveja, cabra, caballo, perro, gato, conejo, rata o ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en el presente documento en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un ser humano.

El término “halógeno” se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

El término “oxo” se refiere a un átomo de oxígeno divalente con enlace doble (es decir, “=O”). Tal como se usa en la presente, los grupos oxo están unidos a átomos de carbono para formar carbonilos.

El término “hidroxilo” se refiere a un radical -OH.

El término “ciano” se refiere a un radical -CN.

El término “alquilo” se refiere a un radical hidrocarburo acíclico que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada que contiene la cantidad indicada de átomos de carbono. Por

ejemplo, C1-C10 indica que el grupo puede tener de 1 a 10 (inclusive) átomos de carbono en este. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes. Los ejemplos no taxativos incluyen metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, *n*-hexilo. El término “saturado”, tal como se usa en este contexto, significa solo enlaces simples presentes entre los átomos de carbono constituyentes y otras valencias disponibles ocupadas por hidrógeno y/u otros sustituyentes tal como se definen en la presente. Un alquilo “C0” se refiere a un enlace, por ejemplo, fenil-(alquil C0)-OH corresponde a fenol.

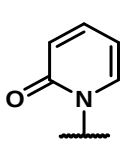
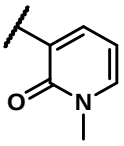
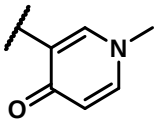
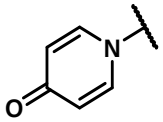
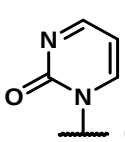
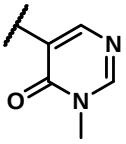
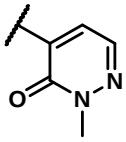
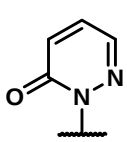
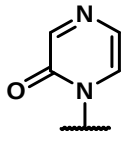
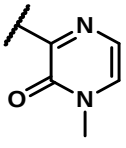
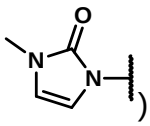
El término “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo, en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un halógeno seleccionado independientemente.

El término “alcoxi” se refiere a un radical -O-alquilo (por ejemplo, $-OCH_3$).

El término "arilo" se refiere a un grupo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 6-20 átomos de carbono en donde al menos un anillo del sistema es aromático. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo y similares.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos hidrocarbonados cíclicos que tienen el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, de 3 a 20 carbonos en el anillo (C3-C20), de 3 a 16 carbonos en el anillo (C3-C16), de 3-10 carbonos en el anillo (C3-C10), o 3-6 carbonos en el anillo (C3-C6). Los grupos cicloalquilo están saturados o parcialmente insaturados (pero no aromáticos). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopenteno, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El cicloalquilo puede incluir múltiples anillos fusionados y/o puenteados. Los ejemplos no taxativos de cicloalquilo fusionado/puenteado incluyen: biciclo[1.1.0]butano, biciclo[2.1.0]pentano, biciclo[1.1.1]pentano, biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[3.2.0]heptano, biciclo[4.1.0]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[4.2.0]octano, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[2.2.2]octano y similares. Cicloalquilo también incluye anillos espirocíclicos (por ejemplo, biciclo espirocíclico donde dos anillos están conectados a través de un solo átomo). Los ejemplos no taxativos de cicloalquilos espirocíclicos incluyen espiro[2.2]pentano, espiro[2.5]octano, espiro[3.5]nonano, espiro[3.5]nonano, espiro[3.5]nonano, espiro[4.4]nonano, espiro[2.6]nonano, espiro[4,5]decano, espiro[3,6]decano, espiro[5,5]undecano y similares.

El término “heteroarilo”, tal como se usa en la presente, significa un grupo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de 5 a 20 átomos en el anillo (heteroarilo de 5-20 miembros), tal

como 5, 6, 9, 10 o 14 átomos en el anillo; donde al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O, y S y al menos un anillo en el sistema es aromático (pero no tiene que ser un anillo que contenga un heteroátomo, por ejemplo, tetrahidroisoquinolinilo, por ejemplo, tetrahidroquinolinilo). Los ejemplos de heteroarilo incluyen tienilo, piridinilo, furilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiodiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, piranilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tiazolil benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, cinnolinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naphtiridinilo, purinilo, tienopiridinilo, pirido[2,3-*d*]pirimidinilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, tieno[2,3-*c*]piridinilo, pirazolo[3,4-*b*]piridinilo, pirazolo[3,4-*c*]piridinilo, pirazolo[4,3-*c*]piridina, pirazolo[4,3-*b*]piridinilo, tetrazolilo, cromano, 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina, benzo[*d*][1,3]dioxol, 2,3-dihidrobenzofurano, tetrahidroquinolina, 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxatiina, isoindolina y otros. En algunas modalidades, el heteroarilo se selecciona de tienilo, piridinilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoindolinilo, piranilo, pirazinilo y pirimidinilo. Los grupos heteroarilo también pueden incluir átomos de carbono oxidados (C=O), nitrógeno (N-O) y/o azufre (S=O y $S(=O)_2$), así como grupos imino (=NH). Con fines de aclaración, el heteroarilo también incluye lactamas aromáticas, ureas cíclicas aromáticas o análogos vinílicos de estas, en los que cada nitrógeno del anillo adyacente a un carbonilo es terciario (es decir, las tres valencias están ocupadas por sustituyentes que no son hidrógeno), tal como uno o más de piridona (por ejemplo,  ,  ,  o ), pirimidona (por ejemplo,  o ), piridazinona (por ejemplo,  o ), pirazinona (por ejemplo,  o ) e imidazolona (por ejemplo, ), donde cada nitrógeno del anillo adyacente a un carbonilo es terciario (es decir, el grupo oxo (es decir, “=O”) en la presente es una parte constituyente del anillo heteroarilo).

El término "heterociclilo" se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o

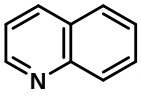
tricíclicos saturados o parcialmente insaturados con 3-16 átomos en el anillo (por ejemplo, sistemas de anillos monocíclicos de 5-8 miembros, bicíclicos de 8-12 miembros o tricíclicos de 11-14 miembros) que tienen 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico. Los heteroátomos se seleccionan del grupo que consiste en O, N o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1-3, 1-6 o 1-9 heteroátomos de N, O cíclicos S si son monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, respectivamente), en donde uno o más átomos del anillo pueden estar sustituidos con 1-3 oxo (formando, por ejemplo, una lactama) y uno o más átomos de N o S pueden estar sustituidos con 1-2 oxido (formando, por ejemplo, un N-óxido, un S-óxido, o un S,S-dióxido), si la valencia lo permite; y en donde 0, 1, 2 o 3 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos por un sustituyente. Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridilo, dihidropirazinilo, dihidropiridilo, dihidropirrolilo, dihidrofuranilo, dihidrotiofenilo y similares. El heterociclilo puede incluir múltiples anillos fusionados y con puentes. Los ejemplos no taxativos de heterociclilo fusionado/puenteado incluyen: 2-azabiciclo[1.1.0]butano, 2-azabiciclo[2.1.0]pentano, 2-azabiciclo[1.1.1]pentano, 3-azabiciclo[3.1.0]hexano, 5-azabiciclo[2.1.1]hexano, 3-azabiciclo[3.2.0]heptano, octahidrociclopenta[c]pirrol, 3-azabiciclo[4.1.0]heptano, 7-azabiciclo[2.2.1]heptano, 6-azabiciclo[3.1.1]heptano, 7-azabiciclo[4.2.0]octano, 2-azabiciclo[2.2.2]octano, 3-azabiciclo[3.2.1]octano, 2-oxabiciclo[1.1.0]butano, 2-oxabiciclo[2.1.0]pentano, 2-oxabiciclo[1.1.1]pentano, 3-oxabiciclo[3.1.0]hexano, 5-oxabiciclo[2.1.1]hexano, 3-oxabiciclo[3.2.0]heptano, 3-oxabiciclo[4.1.0]heptano, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptano, 6-oxabiciclo[3.1.1]heptano, 7-oxabiciclo[4.2.0]octano, 2-oxabiciclo[2.2.2]octano, 3-oxabiciclo[3.2.1]octano, y similares. Heterociclilo también incluye anillos espirocíclicos (por ejemplo, biciclo espirocíclico donde dos anillos están conectados a través de un solo átomo). Los ejemplos no taxativos de heterociclilos eespirocíclicos incluyen 2-azaespiro[2.2]pentano, 4-azaespiro[2.5]octano, 1-azaespiro[3.5]nonano, 2-azaespiro[3.5]nonano, 7-azaespiro[3.5]nonano, 2-azaespiro[4.4]nonano, 6-azaespiro[2.6]nonano, 1,7-diazaespiro[4.5]decano, 7-azaespiro[4.5]decano 2,5-diazaespiro[3.6]decano, 3-azaespiro[5.5]undecano, 2-oxaespiro[2.2]pentano, 4-oxaespiro[2.5]octano, 1-oxaespiro[3.5]nonano, 2-oxaespiro[3.5]nonano, 7-oxaespiro[3.5]nonano, 2-oxaespiro[4.4]nonano, 6-oxaespiro[2.6]nonano, 1,7-dioxaespiro[4.5]decano, 2,5-dioxaespiro[3.6]decano, 1-

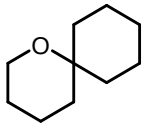
oxaespiro[5.5]undecano, 3-oxaespiro[5.5]undecano, 3-oxa-9-azaespiro[5.5]undecano y similares.

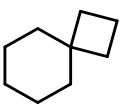
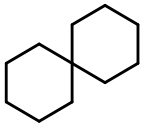
Como se usan en la presente, los ejemplos de anillos aromáticos incluyen: benceno, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, piridona, pirrol, pirazol, oxazol, tioazol, isoxazol, isotiazol y similares.

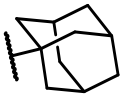
El término “saturado”, tal como se usa en este contexto, significa solo enlaces simples presentes entre los átomos constituyentes.

Tal como se usa en la presente, cuando un anillo se describe como “parcialmente insaturado”, significa que dicho anillo tiene uno o más grados adicionales de insaturación (además del grado de insaturación atribuido al anillo mismo; por ejemplo, uno o más enlaces dobles o triples entre los átomos constituyentes del anillo), siempre que el anillo no sea aromático. Los ejemplos de dichos anillos incluyen: ciclopenteno, ciclohexeno, cicloheptено, dihidropiridina, tetrahidropiridina, dihidropirrol, dihidrofurano, dihidrotiofeno y similares.

Para evitar dudas, y a menos que se especifique lo contrario, para anillos y grupos cíclicos (por ejemplo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo y similares descritos en la presente) que contienen un número suficiente de átomos en el anillo para formar sistemas de anillos bicíclicos o de orden superior (por ejemplo, sistemas de anillos tricíclicos), se entiende que dichos anillos y grupos cíclicos abarcan aquellos que tienen anillos fusionados, incluidos aquellos en los que los puntos de fusión están ubicados (i) en átomos del anillo adyacentes (por ejemplo, sistemas de anillos [x.x.0], en los que 0 representa un puente de cero átomos (por ejemplo, 

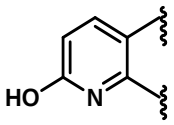
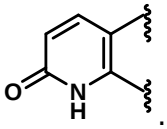
)); (ii) un solo átomo en el anillo (sistemas de anillos fusionados en espiro) (por ejemplo, 

, 
o 
) o (iii) una matriz contigua de átomos en el anillo (sistemas de anillos puenteados que tienen todas las longitudes de puente > 0) (por ejemplo, 
, 

o 
).

Además, se pretende que los átomos que conforman los compuestos de las modalidades de la presente incluyan todas las formas isotópicas de dichos átomos. Los isótopos, como los que se utilizan en la presente, incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero

números de masa diferentes. A modo de ejemplo general y de forma no taxativa, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, e isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C.

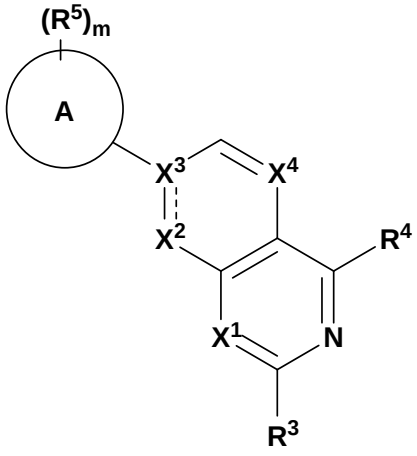
Además, se pretende que los compuestos descritos de forma genérica o específica en la presente incluyan todas las formas tautoméricas. Por lo tanto, a modo de ejemplo, un compuesto que contiene el resto:  abarca la forma tautomérica que contiene el resto:  . De manera similar, un resto de piridinilo o pirimidinilo que se describe que está sustituido opcionalmente con hidroxilo abarca formas tautoméricas de piridona o pirimidona.

Las líneas discontinuas en estructuras químicas, por ejemplo, X^1—- - -X^2 y X^2—- - -X^3 representan enlaces simples o dobles. Un experto en la técnica entiende que, en esta estructura,  por ejemplo, el número máximo de dobles enlaces es tres.

<u>Compuesto de Fórmula (I)</u>

Los grupos sustituyentes usados en esta sección (por ejemplo, R^1, R^2 y similares) se refieren únicamente a los grupos en la Fórmula (I).

Algunas modalidades proporcionan un compuesto con la Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

cada línea discontinua representa un enlace simple o un enlace doble;

X^1 es CR^1 o N;

X^2 es CR^2, C(=O), o N;

X^3 es C o N; siempre que cuando X^2 sea C(=O), X^3 sea N;

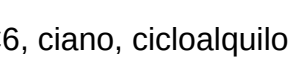
X^4 es CH o N;

El anillo A es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

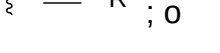
R^1 es hidrógeno, halógeno, ciano, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con -C(=O)alquilo C1-C6 o $-C(=O)OR^A$, alcoxi C1-C6, -C(=O)-heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, o $-OR^B$;

R^B es un heterociclilo de 3-6 miembros, un heteroarilo de 5-6 miembros, un arilo C6-C10 o un cicloalquilo C3-C6, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, ciano, hidroxi, -C(=O)OH, -C(=O)alquilo C1-C6, $–S(O_2)$-alquilo C1-C6 o $-NR^CR^D$ seleccionados independientemente;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, -C(=O)-heterociclilo de 3-6 miembros, -NH-cicloalquilo C3-C6-$C(=O)OR^A$, o -O-cicloalquilo C3-C6-$C(=O)OR^A$;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, ciano, cicloalquilo C3-C6, $-XR^G$ o  ;

R^4 es hidrógeno o alquilo C1-C6;

R^5 es hidrógeno, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con heterociclilo de 3-6 miembros; $-X-R^E$; -cicloalquilo C3-C6-$C(=O)OR^A$; o  ; o

R^5 y el átomo de carbono y/o nitrógeno al que está unido, forma un enlace con un átomo de carbono o nitrógeno adyacente, reemplazando el átomo de hidrógeno en el átomo de carbono o nitrógeno adyacente, y juntos R^5 y los dos átomos de carbono y/o nitrógeno adyacentes en el Anillo A forman un (i) arilo C6-C10 opcionalmente sustituido con un heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente o -C(=O)OR'; (ii) un heterociclilo de 3-6 miembros; o un (iii) un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente o C(=O)OR', y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6;

R^E es un heterociclilo de 3-10 miembros, un heteroarilo de 5-6 miembros o un cicloalquilo

C3-C6, cada uno opcionalmente sustituido con 1-4 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6, NR^IR^J, o -C(=O)OH;

R^F es un heterociclilo de 3-6 miembros, un heteroarilo de 5-6 miembros o un cicloalquilo C3-C6, cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6; o un alquinilo C2-C6 opcionalmente sustituido con hidroxi;

R^G es un heterociclilo de 3-6 miembros o un cicloalquilo C3-C6, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente, -C(=O)alquilo C1-C6, -C(=O)OH o NR^CR^D;

R^H es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con hidroxi o un heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6;

X es –NH–, –NH(C=O)–, –NHC(=O)O–, –O–, – (C=O) – o CH_2;

cada R^A, R^C, R^D, R^I y R^J se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C1-C6; y

m es 0, 1, o 2.

En algunas modalidades, uno de X^1, X^2, X^3, X^4 es N, y cada uno de los restantes de X^1, X^2, X^3, X^4 se selecciona independientemente de C, C(=O), CH, CR^1 o CR^2.

En algunas modalidades, X^1 es N; X^2 es CR^2; X^3 es C; y X^4 es CH.

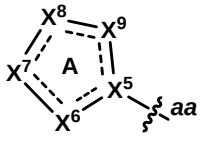
En algunas modalidades, X^2 es N; X^1 es CR^1; X^3 es C; y X^4 es CH.

En algunas modalidades, X^3 es N; X^1 es CR^1; X^2 es C(=O); y X^4 es CH.

En algunas modalidades, X^4 es N; X^1 es CR^1; X^2 es CR^2; y X^3 es C.

En algunas modalidades, cada uno de X^1, X^2, X^3, X^4 se selecciona independientemente de C, C(=O), CH, CR^1 o CR^2.

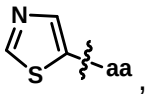
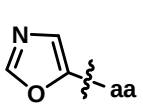
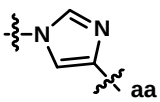
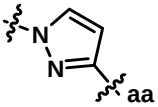
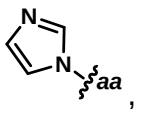
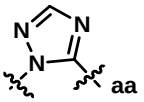
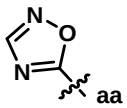
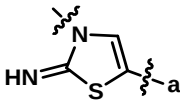
En algunas modalidades, el anillo A es un heteroarilo de 5 miembros.

En algunas modalidades, el Anillo A es 

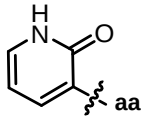
, en donde ***aa*** representa el punto de conexión a X^3, y cada enlace discontinuo es independientemente un enlace simple o doble, y cada uno de X^5, X^6, X^7, X^8 y X^9 se selecciona independientemente de C, (C=O), C=NH, CH, N, O o S.

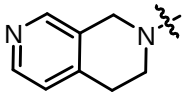
En algunas modalidades, el Anillo A se selecciona del grupo que consiste en tiazolieno, oxazolieno, imidazoleno, pirazoleno, 1,2,4-triazoleno, 1,2,4-oxadiazolieno y 2-imina-

tiazolileno.

En algunas modalidades, el Anillo A se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos R^5 y ***aa*** representa el punto de unión a X^3 y la otra línea ondulada representa el punto de conexión a R^5.

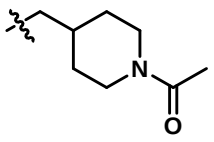
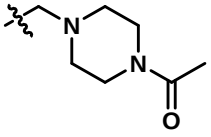
En algunas modalidades, el anillo A es un heteroarilo de 6 miembros.

En algunas modalidades, el Anillo A es  , donde **aa** representa el punto de unión a X^3.

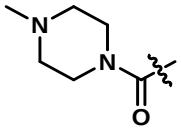
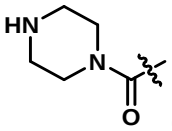
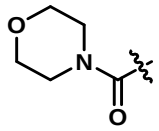
En algunas modalidades, R^1 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^1 es ciano. En algunas modalidades, R^1 es halo (por ejemplo, Cl o F). En algunas modalidades, R^1 es heterociclilo de 3-10 miembros. En algunas modalidades, R^1 es heterociclilo de 4-6 miembros. En algunas modalidades, R^1 es heterociclilo de 7-10 miembros. En algunas modalidades, R^1 es  .

En algunas modalidades, R^1 es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con -C(=O) alquilo C1-C6 o $-C(=O)OR^A$. En algunas modalidades, R^1 es alquilo C1-C6 sustituido con heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con -C(=O) alquilo C1-C6 o $-C(=O)OR^A$. En algunas modalidades, R^1 es alquilo C1-C6 sustituido con heterociclilo de 3-6 miembros sustituido con -C(=O) alquilo C1-C6 o $-C(=O)OR^A$. En algunas modalidades, R^1 es alquilo C1-C6 sustituido con heterociclilo de 3-6 miembros. En algunas modalidades, R^1 es alquilo C1-C6 (es decir, alquilo C1-C6 no sustituido).

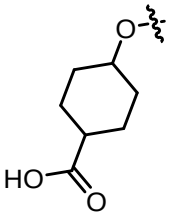
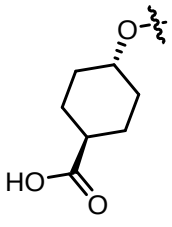
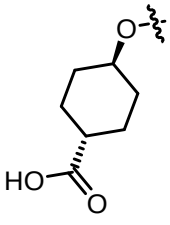
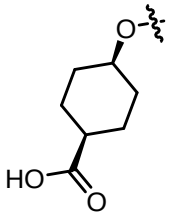
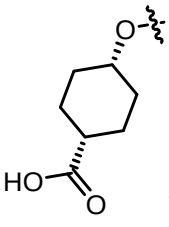
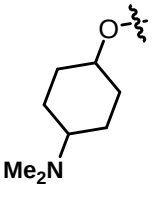
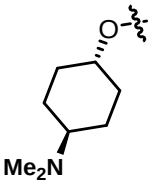
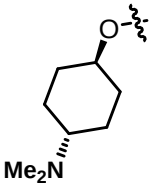
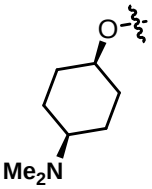
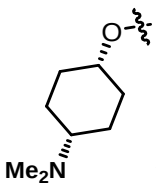
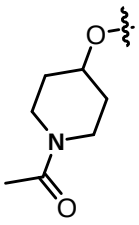
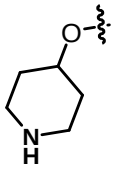
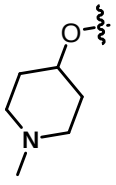
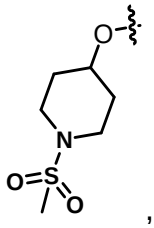
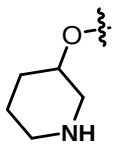
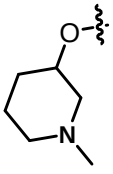
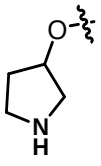
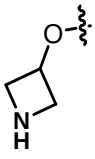
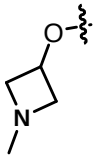
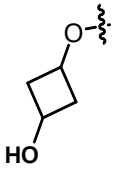
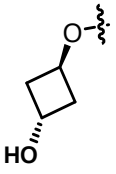
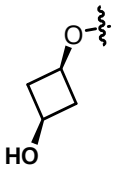
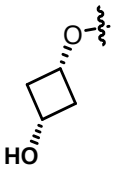
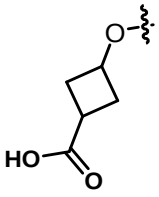
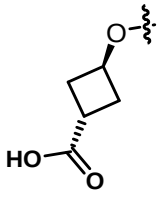
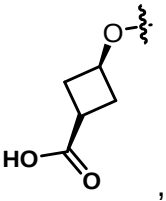
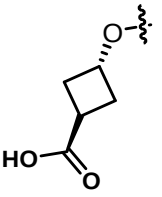
En algunas modalidades, el heterociclilo es piperidinileno, piperidinilo, piperizinileno o piperizinilo.

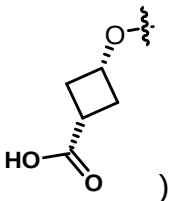
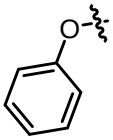
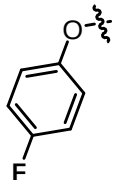
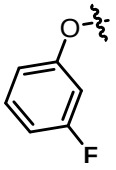
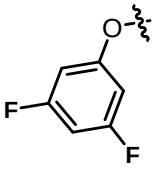
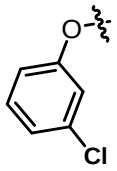
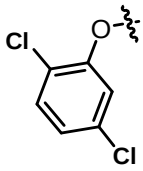
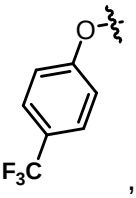
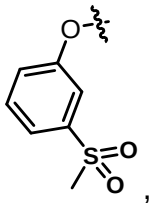
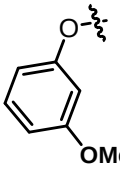
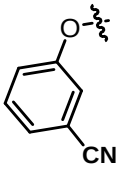
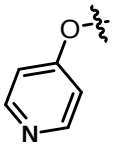
En algunas modalidades, R^1 es  o  en donde la línea ondulada representa el punto de unión a X^1.

En algunas modalidades, R^1 es heterociclilo -C(=O)- de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6.

En algunas modalidades, R^1 es  ,  o  .

En algunas modalidades, R^1 es $-OR^B$.

El compuesto de la reivindicación 30, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en  (p. ej.,  ,  ,  , o ),  (p. ej.,  ,  ,  , o ),  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  (p. ej.,  ,  ,  , o ),  (p. ej.,  ,  ,  o

En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^2 es halógeno (p. ej., F, Cl). En algunas modalidades, R^2 es alquilo C1-C6 (p. ej., metilo). En algunas modalidades, R^2 es alcoxi C1-C6 (p. ej., metoxi, etoxi).

En algunas modalidades, R^2 es heterociclilo -C(=O)- de 3-6 miembros.

En algunas modalidades, R^2 es -NH-cicloalquilo C3-C6-C(=O)OR^A.

En algunas modalidades, R^2 es o -O-cicloalquilo C3-C6-C(=O)OR^A.

En algunas modalidades, R^3 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^3 es halógeno (p. ej., F o Cl). En algunas modalidades, R^3 es flúor. En algunas modalidades, R^3 es cloro. En algunas modalidades, R^3 es ciano.

En algunas modalidades, R^3 es alquilo C1-C6 (p. ej., metilo, etilo).

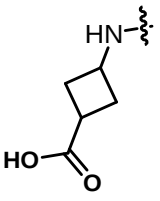
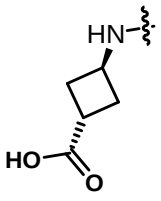
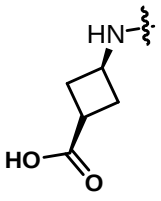
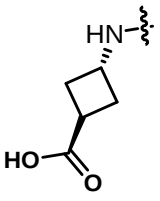
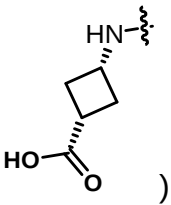
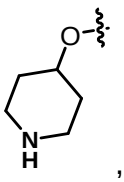
En algunas modalidades, R^3 es halógeno o alquilo C1-C6.

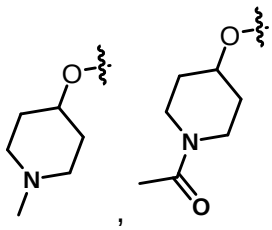
En algunas modalidades, R^3 es flúor, cloro o metilo.

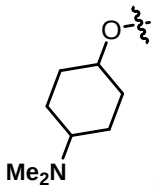
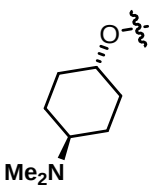
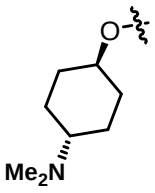
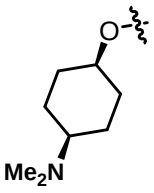
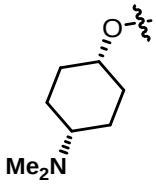
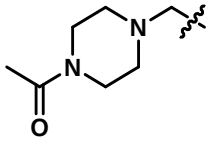
En algunas modalidades, R^3 es cicloalquilo C3-C6 (p. ej., ciclopropilo).

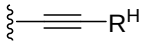
En algunas modalidades, R^3 es -X-R^G, en donde X es –NH–, –NHC(=O)O-, –O– o CH_2.

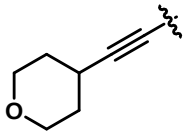
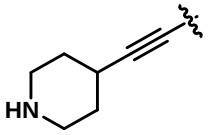
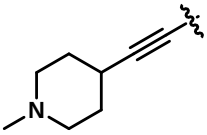
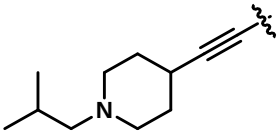
En algunas modalidades, R^3 se selecciona de la lista de estructuras que consisten en


(por ejemplo,



o

),





(p. ej., 


, o 
), o 
.

En algunas modalidades, R^3 es  .

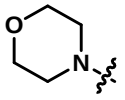
En algunas modalidades, R^3 se selecciona del grupo que consiste en  ,

, 
y 
.

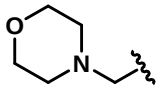
En algunas modalidades, R^4 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^4 es alquilo C1-C6 (p. ej., metilo, etilo).

En algunas modalidades, m es 0. En algunas modalidades, m es 1 o 2. En algunas modalidades, m es 1.

En algunas modalidades, R^5 es hidrógeno.

En algunas modalidades, R^5 es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con heterociclilo de 3-6 miembros. En algunas modalidades, R^5 es alquilo C1-C6 sustituido con heterociclilo de 3-6 miembros. En algunas modalidades, R^5 es alquilo C_1-C_6 (p. ej., metilo, etilo).

En algunas modalidades, el grupo heterociclilo es morfolinilo (por ejemplo,  , en donde la línea ondulada representa el punto de conexión con el grupo alquilo C1-C6).

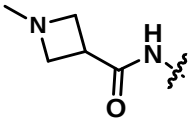
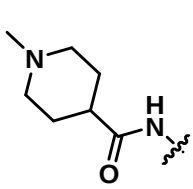
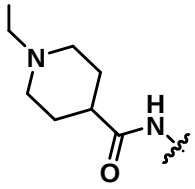
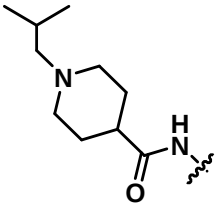
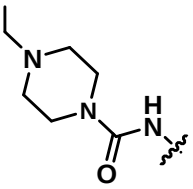
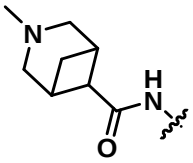
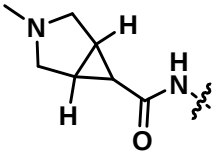
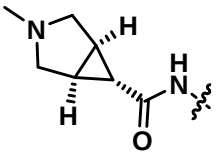
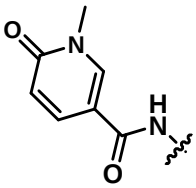
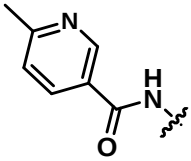
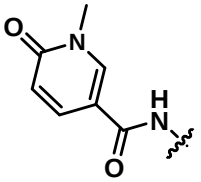
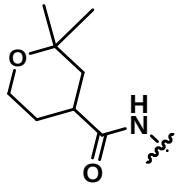
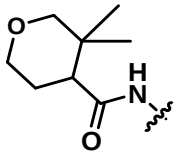
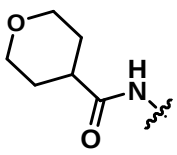
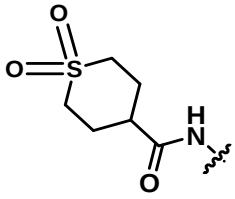
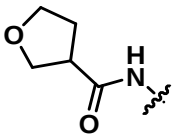
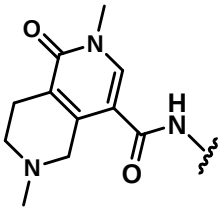
En algunas modalidades, R^5 es  .

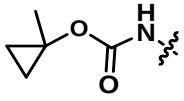
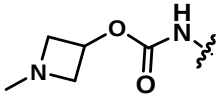
En algunas modalidades, R^5 es -X-R^E.

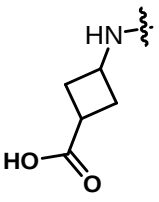
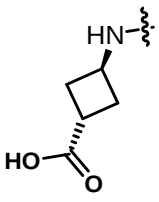
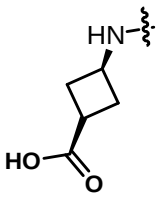
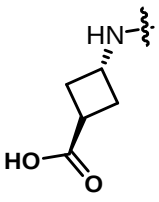
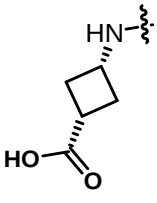
En algunas modalidades, R^5 es -(NH)(C=O)R^E, -(NH)(C=O)OR^E, -NH-R^Eo -(C=O)R^E-.

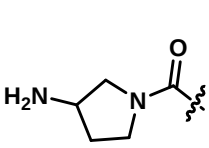
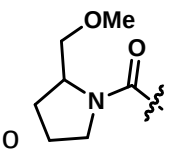
En algunas modalidades, R^5 es -(NH)(C=O)R^E. En algunas modalidades, R^5 es -

(NH)(C=O)O-R^E. En algunas modalidades, R^5 es -NH-R^E. En algunas modalidades, R^5 es -(C=O)R^E-.

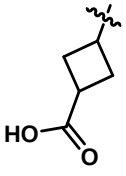
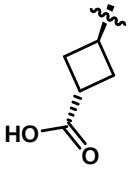
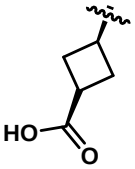
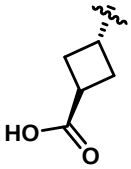
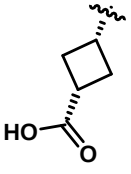
En algunas modalidades, R^5 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  (p. ej.,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

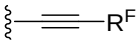
En algunas modalidades, R^5 es  o  .

En algunas modalidades, R^5 es  (p. ej.,  ,  ,  o ).

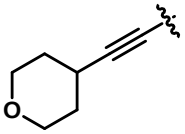
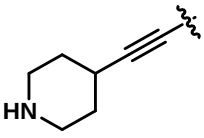
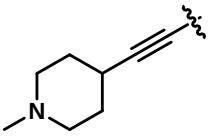
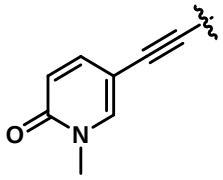
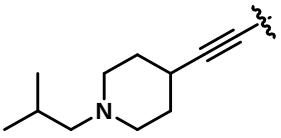
En algunas modalidades, R^5 es  o  .

En algunas modalidades, R^5 es cicloalquilo C3-C6-C(=O)OR^A.

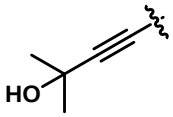
En algunas modalidades, R^5 es  (p. ej.,  ,  ,  o ).

En algunas modalidades, R^5 es  .

En algunas modalidades, R^F es heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con alquinilo C2-C6. En algunas modalidades, R^F es heterociclilo de 3-6 miembros sustituido con alquinilo C2-C6.

En algunas modalidades, R^5 se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  , o  .

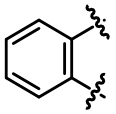
En algunas modalidades, R^F es alquinilo C2-C6 opcionalmente sustituido con hidroxi. En algunas modalidades, R^F es alquinilo C2-C6 sustituido con hidroxi.

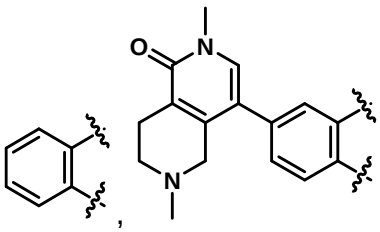
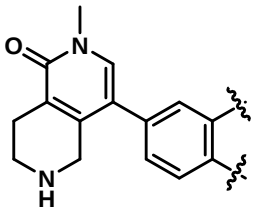
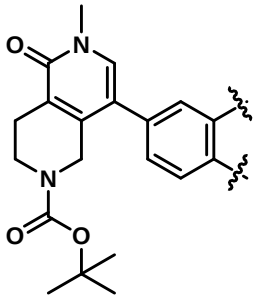
En algunas modalidades, R^5 es  .

En algunas modalidades, R^5 y el átomo de carbono y/o nitrógeno al que está unido, forma un enlace con un átomo de carbono o nitrógeno adyacente, reemplazando el átomo de hidrógeno en el átomo de carbono o nitrógeno adyacente, y juntos R^5 y los dos átomos de carbono y/o nitrógeno adyacentes en el Anillo A forman un (i) arilo C6-C10 opcionalmente sustituido con un heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente o -C(=O)OR'; (ii) un heterociclilo de 3-6 miembros; o un (iii) un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes

seleccionados independientemente de alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente o C(=O)OR', y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6;

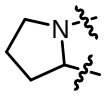
En algunas modalidades, R^5 y el átomo de carbono y/o nitrógeno al que está unido forma un enlace con un átomo de carbono o nitrógeno adyacente, reemplazando el átomo de hidrógeno en el átomo de carbono o nitrógeno adyacente, y juntos R^5 y los dos átomos de carbono y/o nitrógeno adyacentes en el Anillo A forman un arilo C6-C10 (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con un heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente o -C(=O)OR'.

En algunas modalidades, R^5 y el átomo de carbono y/o nitrógeno al que está unido forma un enlace con un átomo de carbono o nitrógeno adyacente, reemplazando el átomo de hidrógeno en el átomo de carbono o nitrógeno adyacente, y juntos R^5 y los dos átomos de carbono y/o nitrógeno adyacentes en el Anillo A forman un anillo fenilo (por ejemplo,  , en donde las líneas onduladas representan el punto de unión al anillo A), que está además opcionalmente sustituido con un heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente o -C(=O)OR'.

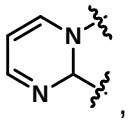
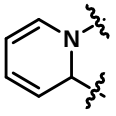
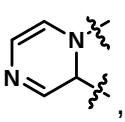
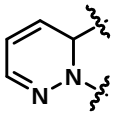
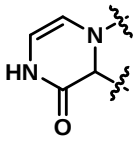
En algunas modalidades, R^5 y el átomo de carbono y/o nitrógeno al que está unido forma un enlace con un átomo de carbono o nitrógeno adyacente, reemplazando el átomo de hidrógeno en el átomo de carbono o nitrógeno adyacente, y juntos R^5 y los dos átomos de carbono y/o nitrógeno adyacentes en el Anillo A forman una estructura seleccionada de un grupo que consiste en  ,  , o  , en donde las líneas onduladas representan los puntos de unión al Anillo A.

En algunas modalidades, R^5 y el átomo de carbono y/o nitrógeno al que está unido forma

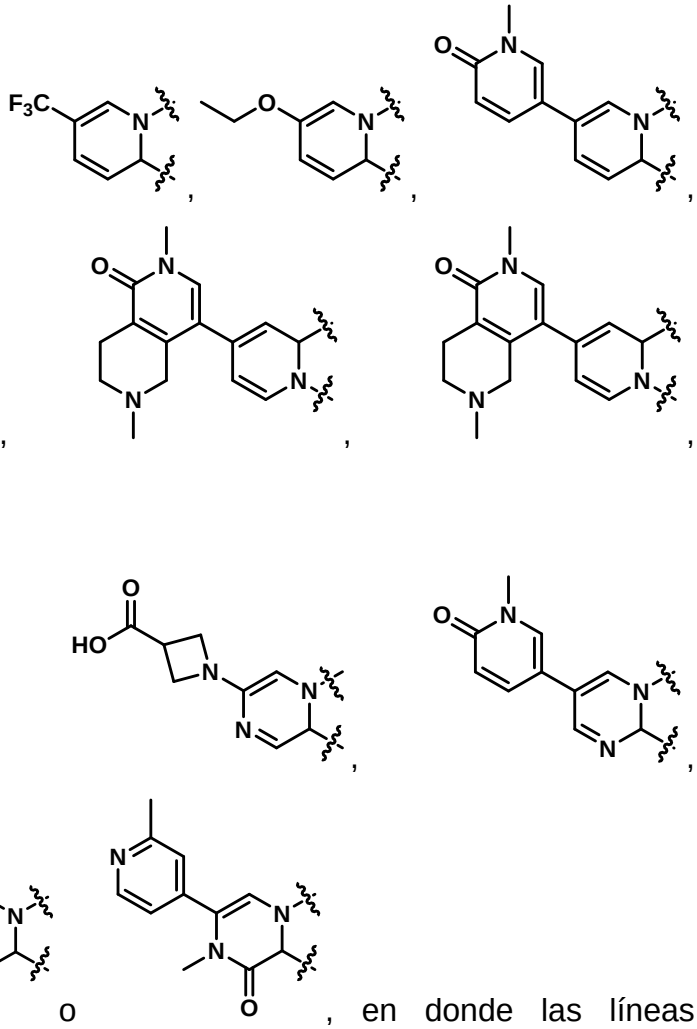
un enlace con un átomo de carbono o nitrógeno adyacente, reemplazando el átomo de hidrógeno en el átomo de carbono o nitrógeno adyacente, y juntos R^5 y los dos átomos de carbono y/o nitrógeno adyacentes en el Anillo A forman un heterociclilo de 3-6 miembros.

En algunas modalidades, R^5 y el átomo de carbono y/o nitrógeno al que está unido forma un enlace con un átomo de carbono o nitrógeno adyacente, reemplazando el átomo de hidrógeno en el átomo de carbono o nitrógeno adyacente, y juntos R^5 y los dos átomos de carbono y/o nitrógeno adyacentes en el Anillo A forman un anillo pirrolidina (por ejemplo,  , en donde las líneas onduladas representan el punto de unión al anillo A).

En algunas modalidades, R^5 y el átomo de carbono y/o nitrógeno al que está unido forma un enlace con un átomo de carbono o nitrógeno adyacente, reemplazando el átomo de hidrógeno en el átomo de carbono o nitrógeno adyacente, y R^5 y los dos átomos de carbono y/o nitrógeno adyacentes en el Anillo A de un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1 -2 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente o C(=O)OR', y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6.

En algunas modalidades, R^5 y el átomo de carbono y/o nitrógeno al que está unido forma un enlace con un átomo de carbono o nitrógeno adyacente, reemplazando el átomo de hidrógeno en el átomo de carbono o nitrógeno adyacente, y juntos R^5 y los dos átomos de carbono y/o nitrógeno adyacentes en el Anillo A forman una estructura de anillo seleccionada de la lista de estructuras que consiste en  ,  ,  ,  , o  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente o -C(=O)OR', y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6 y las líneas onduladas representan los puntos de unión al anillo A.

En algunas modalidades, R^5 y el átomo de carbono y/o nitrógeno al que está unido forma un enlace con un átomo de carbono o nitrógeno adyacente, reemplazando el átomo de

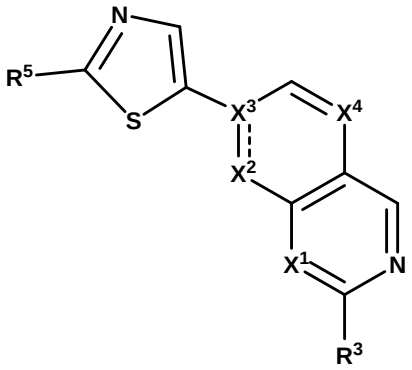
hidrógeno en el átomo de carbono o nitrógeno adyacente, y juntos R^5 y los dos átomos de carbono y/o nitrógeno adyacentes en el Anillo A forman una estructura de anillo seleccionada de la lista de estructuras que consiste en  , en donde las líneas onduladas representan los puntos de unión al Anillo A.

En algunas modalidades, R^E es un heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6, NR^IR^J o -C(=O)OH. En algunas modalidades, R^E es un heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente. En algunas modalidades, R^E es una piridona opcionalmente sustituida con 1-4 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente. En algunas modalidades, R^E es un tetrahidropirano opcionalmente sustituido con 1-4 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente. En algunas modalidades, R^E es un 1,1 dióxido de tetrahidro-2H-tiopirano opcionalmente sustituido con 1-4 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente.

En algunas modalidades, R^E es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 alquilo C1-C6 independientemente seleccionado opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6, NR^IR^J, o -C(=O)OH.

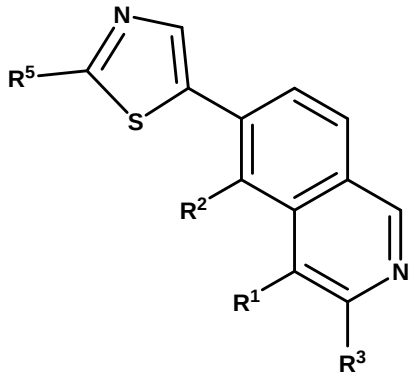
En algunas modalidades, R^E es un cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con 1-4 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6, NR^IR^J, o -C(=O)OH.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-1).



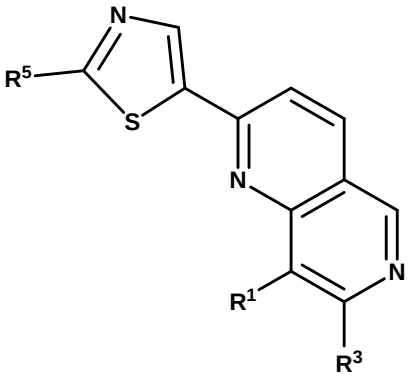
(I-1)

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-2).



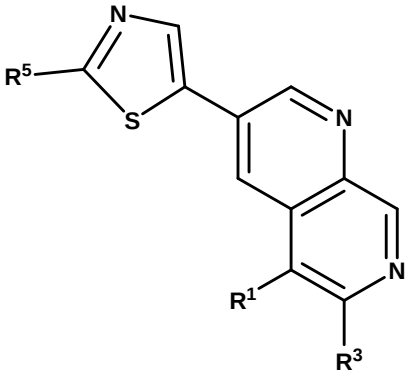
(I-2)

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-3).



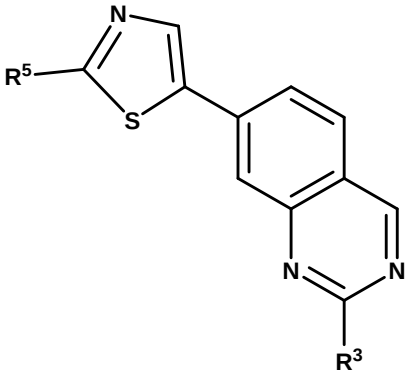
(I-3)

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-4).



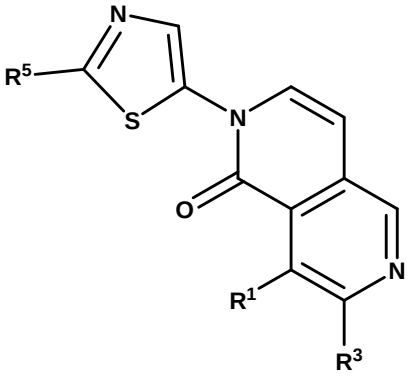
(I-4)

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-5).



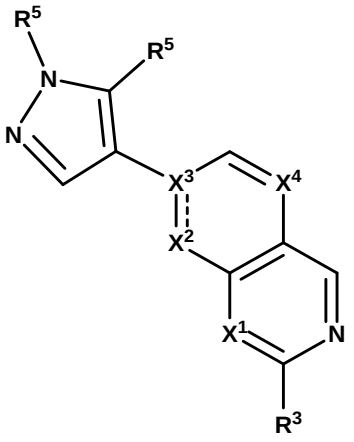
(I-5)

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-6).



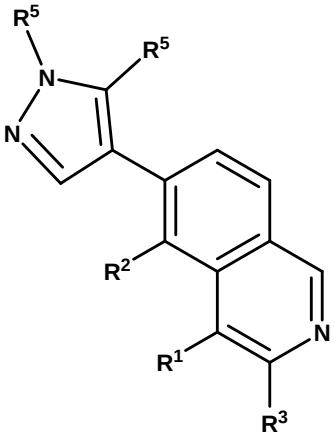
(I-6)

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-7).



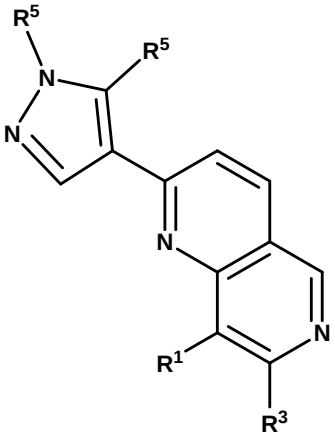
(I-7)

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-8).



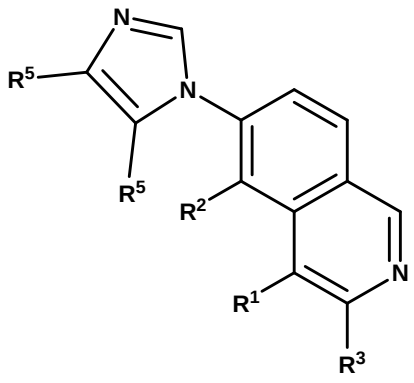
(I-8)

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-9).



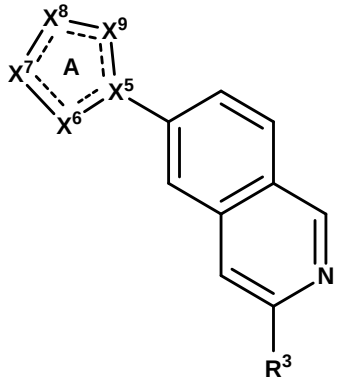
(I-9)

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-10).



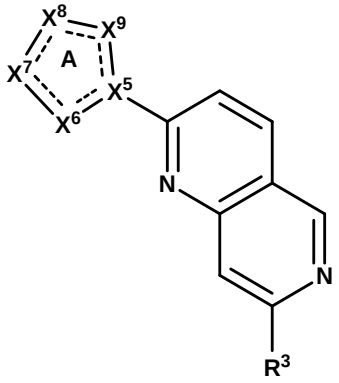
(I-10)

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-11).



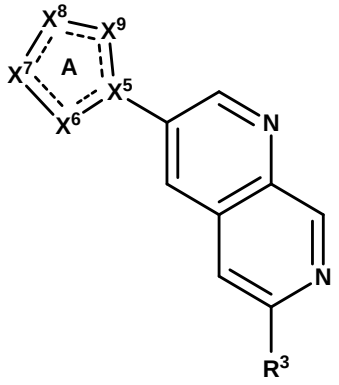
(I-11)

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-12).



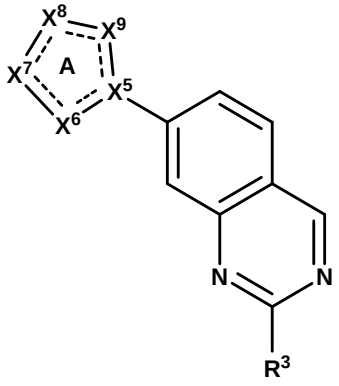
(I-12)

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-13).



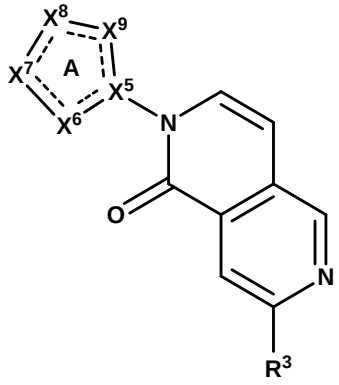
(I-13)

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-14).



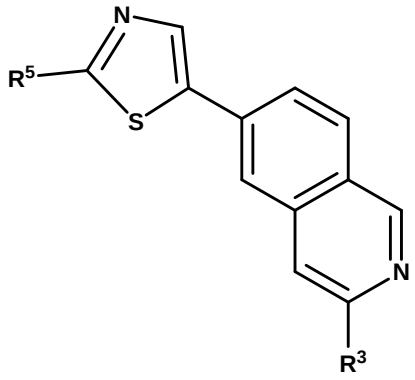
(I-14)

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-15).



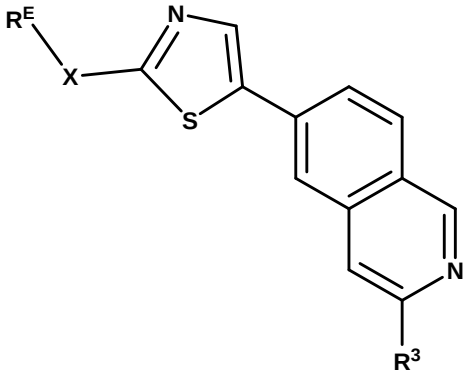
(I-15)

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-16).



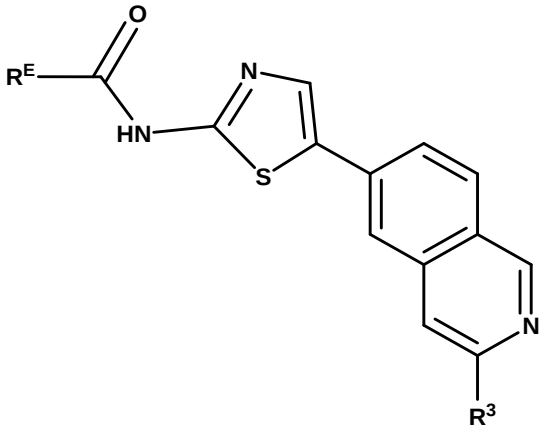
(I-16)

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-17).



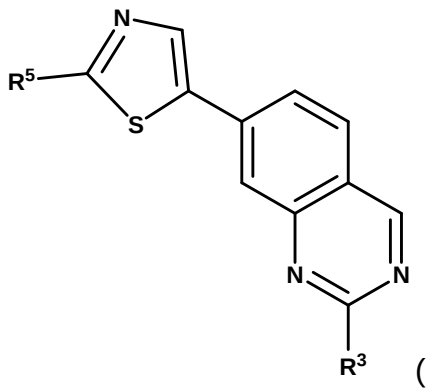
(I-17)

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-18).



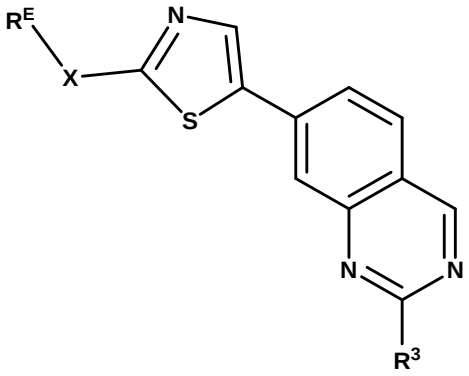
(I-18)

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-19).



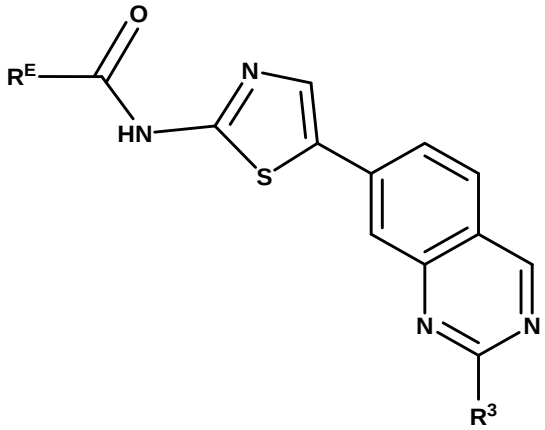
(I-19)

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-20).



(I-20)

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-21).

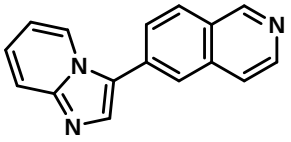
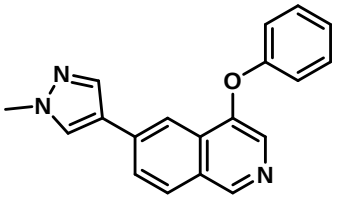
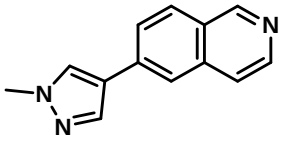
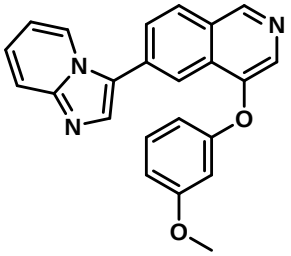
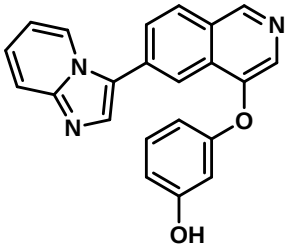
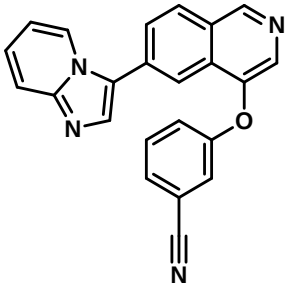
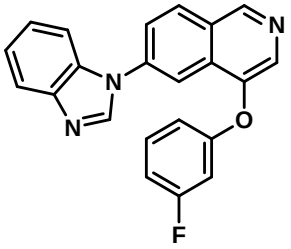


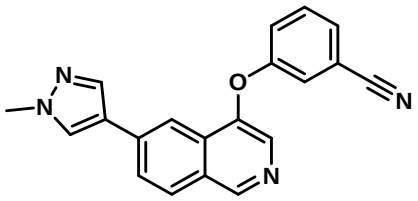
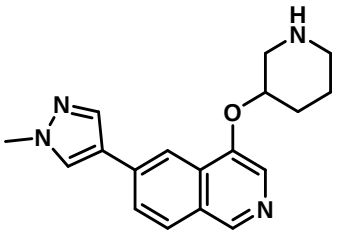
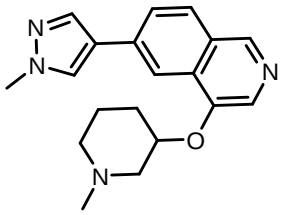
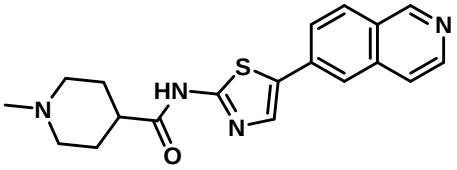
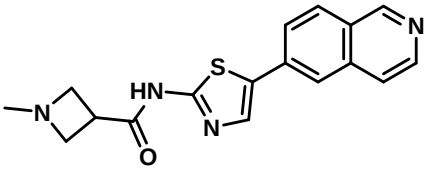
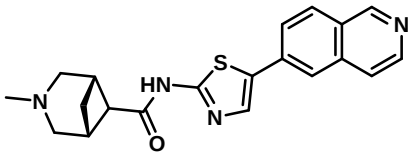
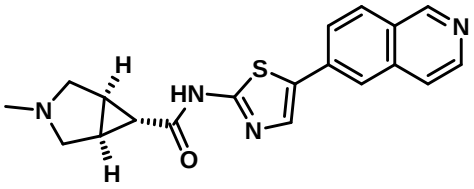
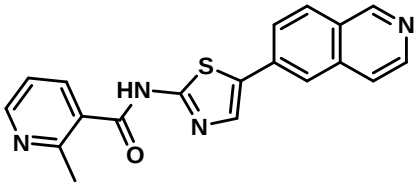
(I-21)

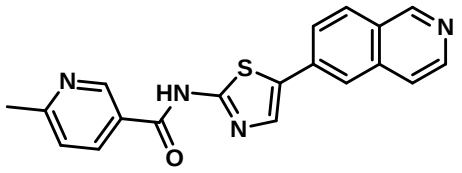
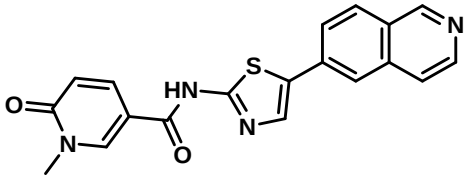
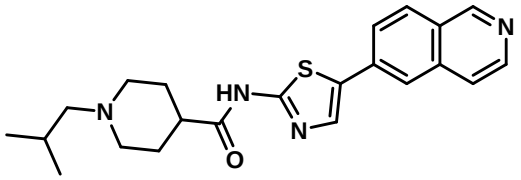
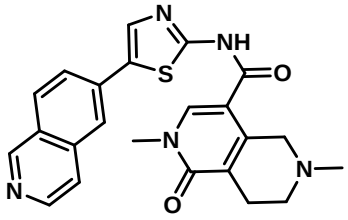
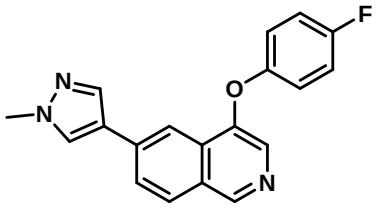
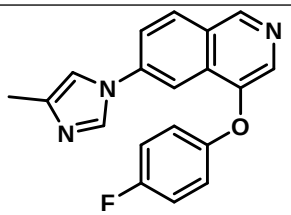
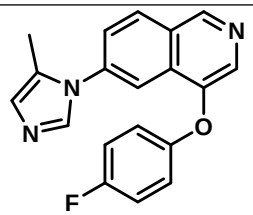
En algunas modalidades, el compuesto con la Fórmula (I) se selecciona de un compuesto en la Tabla 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

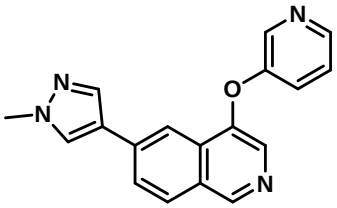
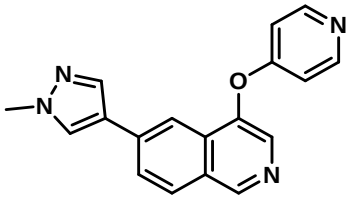
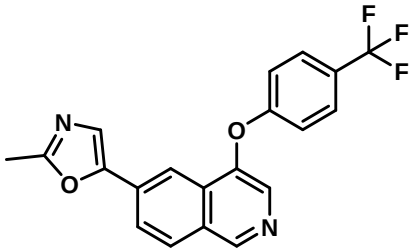
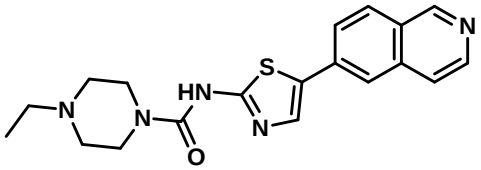
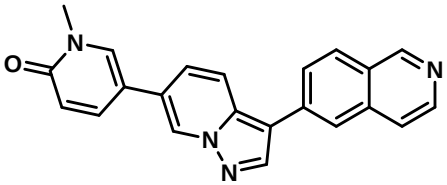
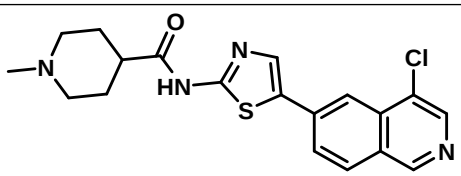
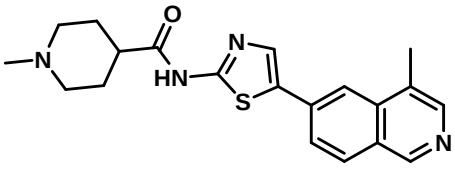
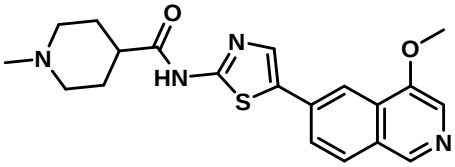
Tabla 1: compuestos seleccionados de Fórmula (I)

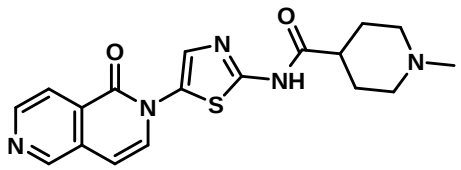
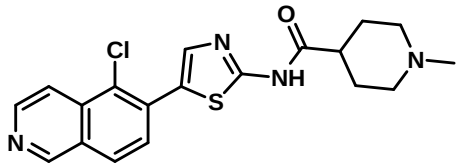
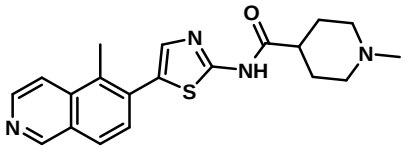
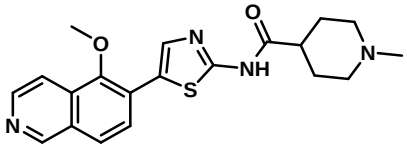
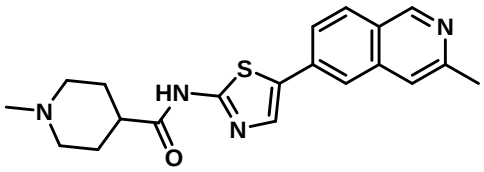
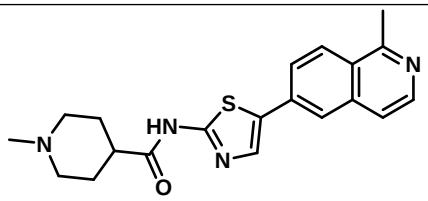
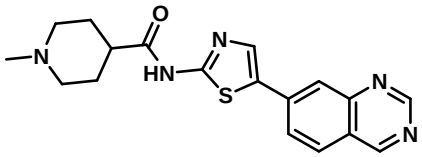
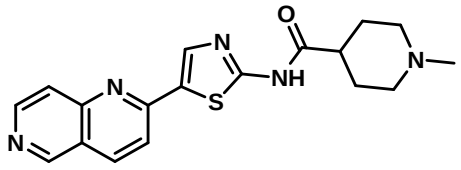
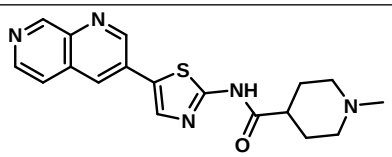
N.º de Compuesto	Estructura

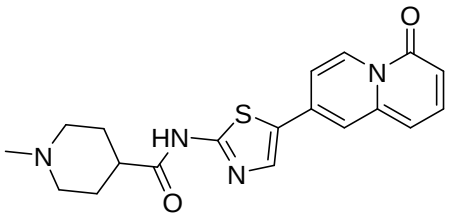
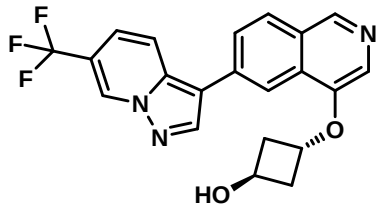
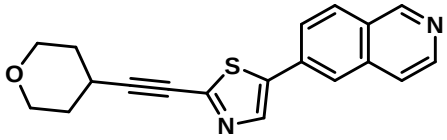
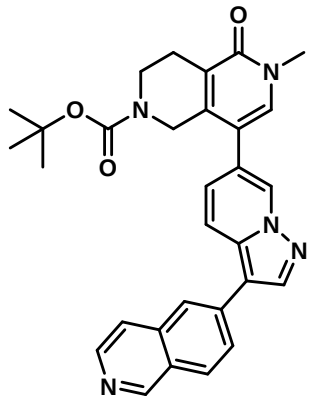
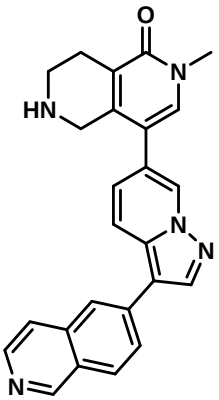
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

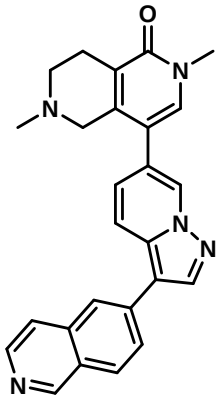
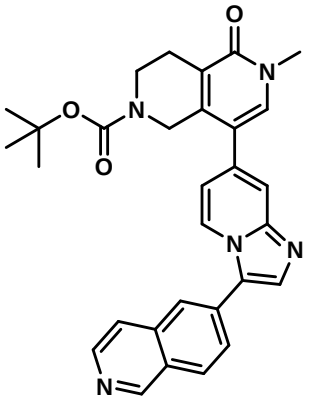
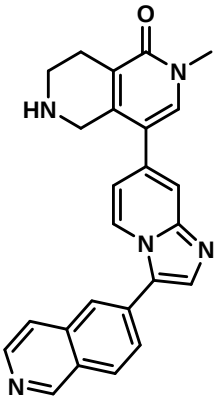
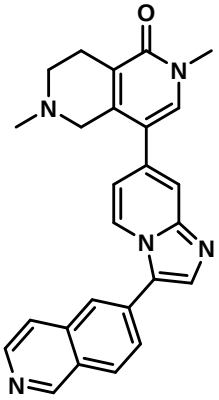
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

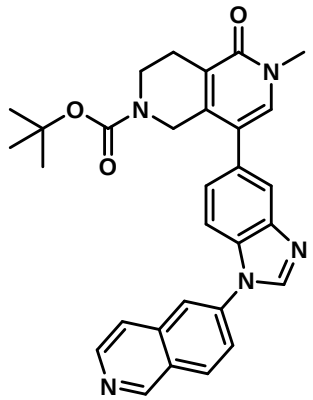
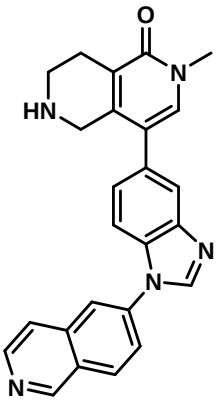
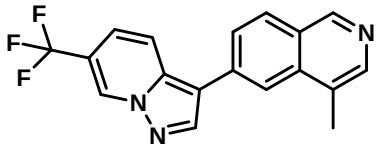
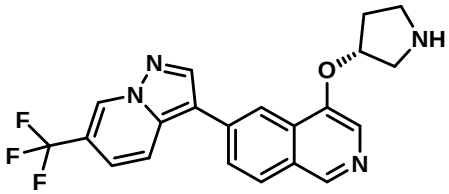
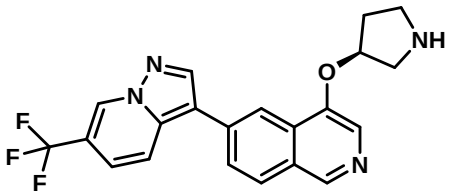
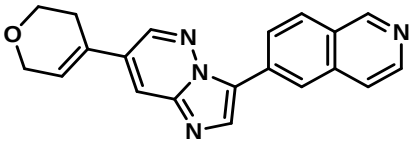
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	

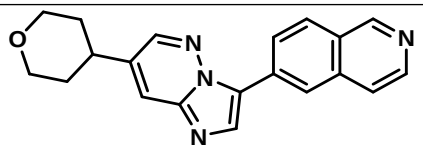
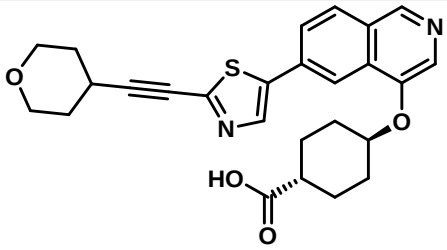
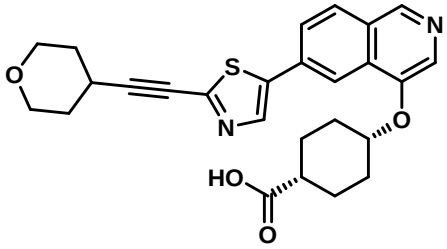
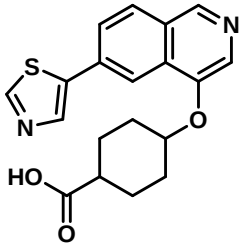
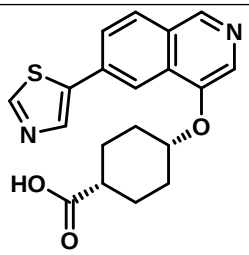
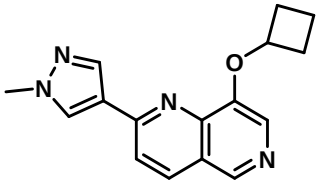
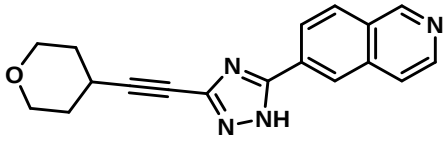
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	

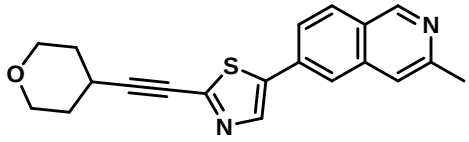
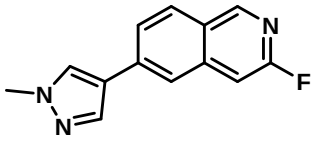
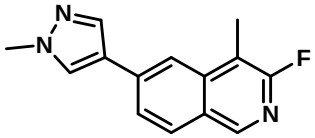
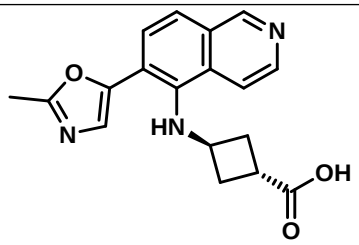
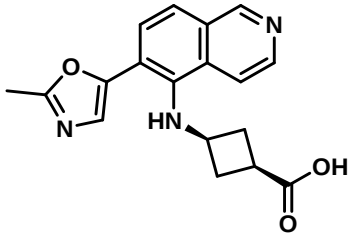
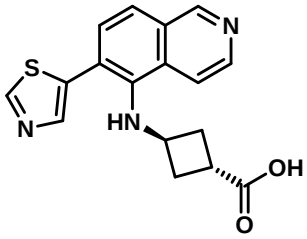
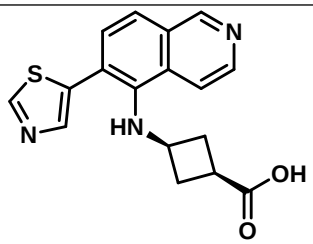
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	

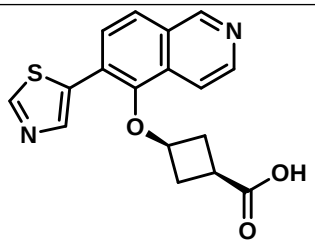
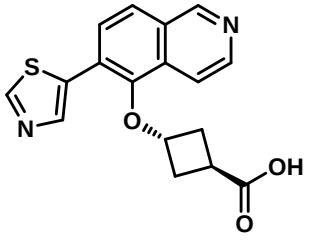
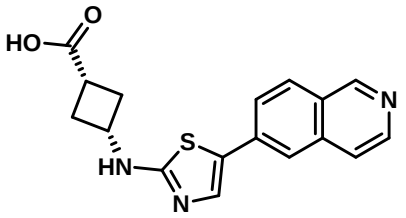
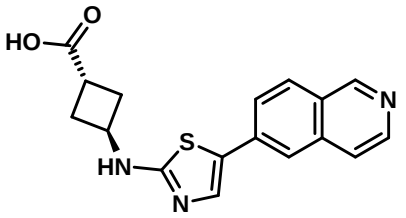
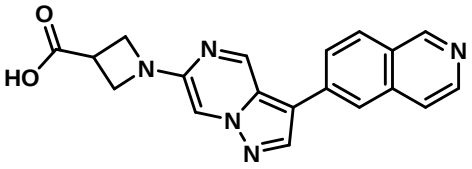
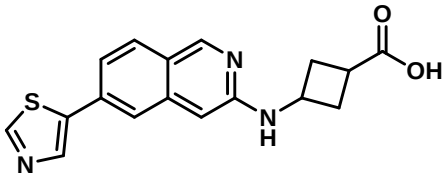
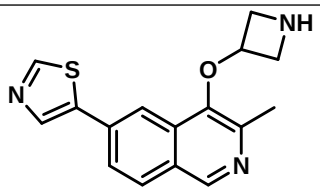
40	
41	
42	
43	
44	

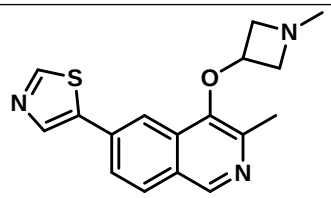
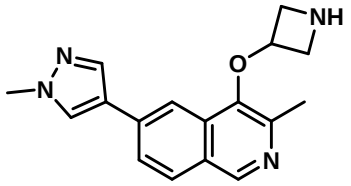
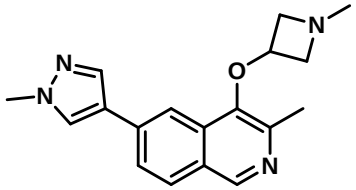
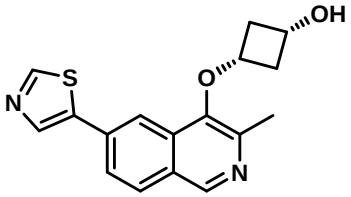
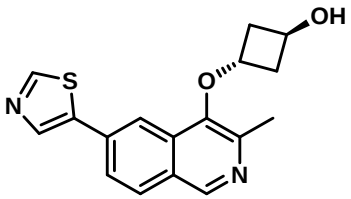
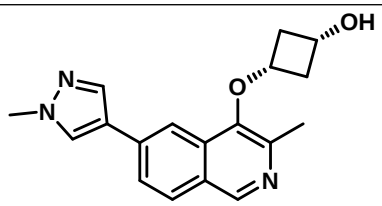
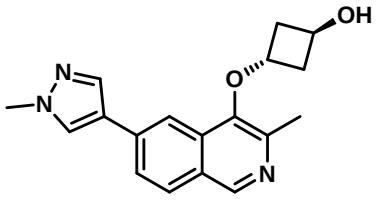
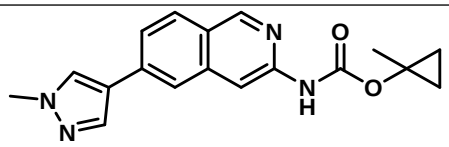
45	
46	
47	
48	

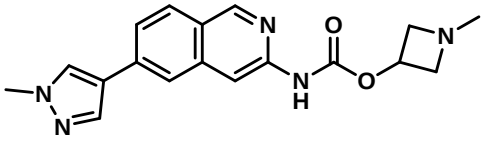
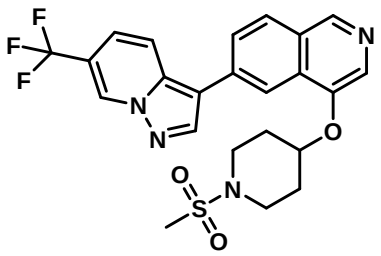
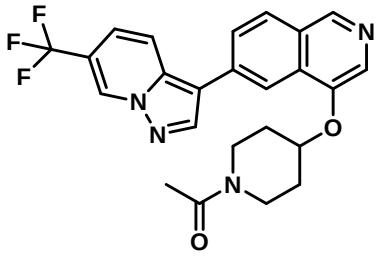
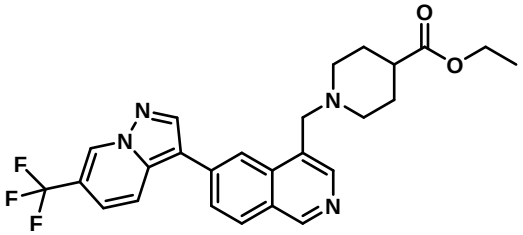
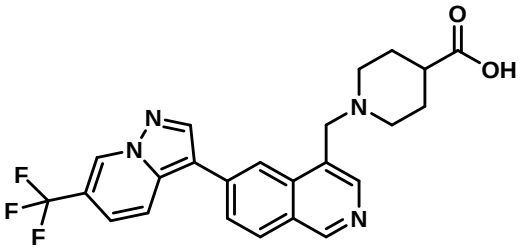
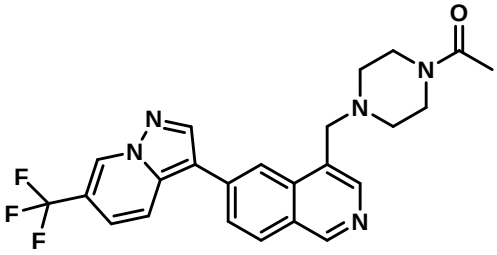
49	
50	
51	
52	
53	
54	

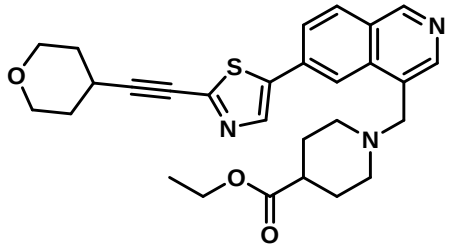
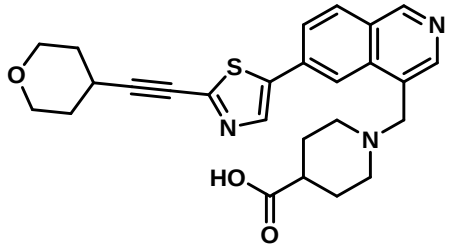
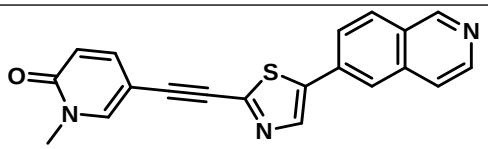
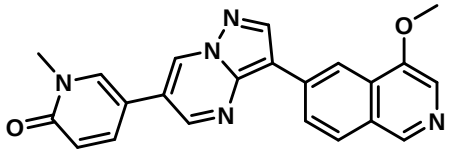
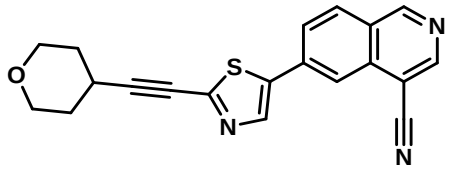
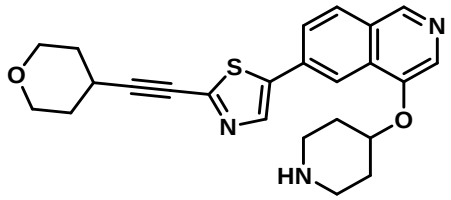
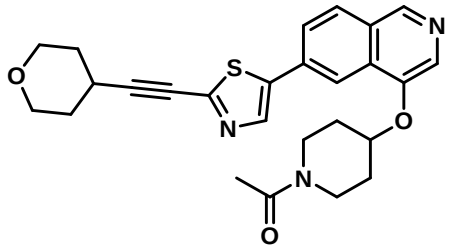
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	

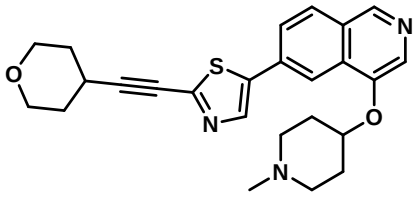
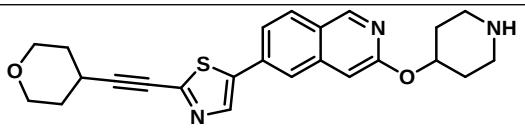
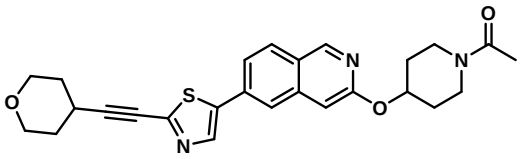
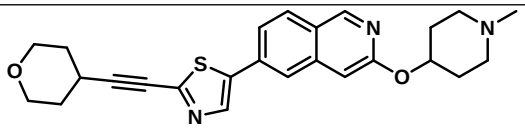
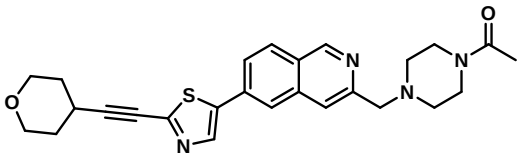
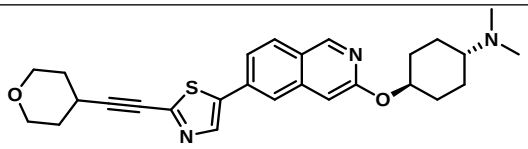
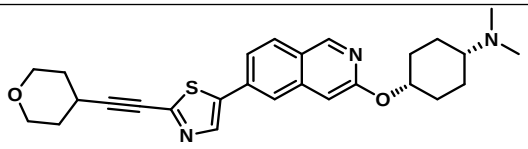
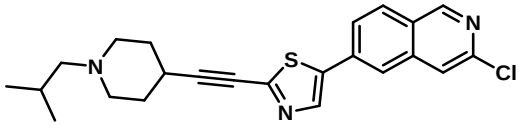
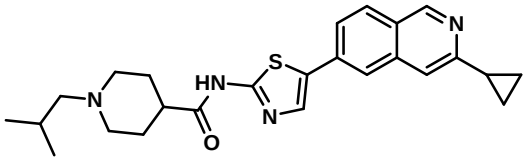
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	

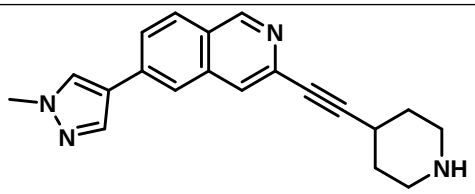
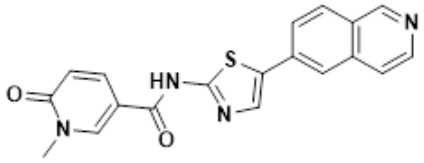
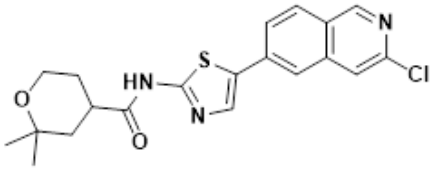
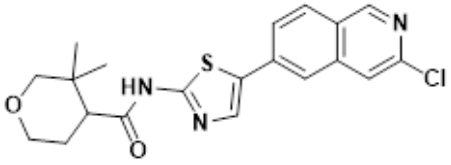
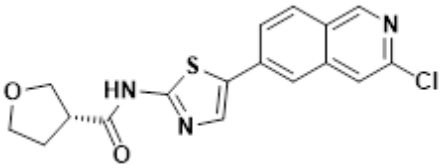
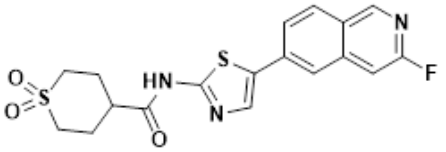
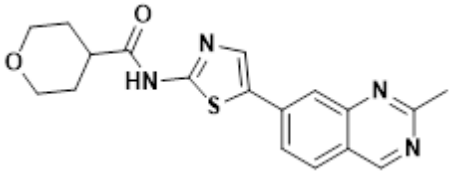
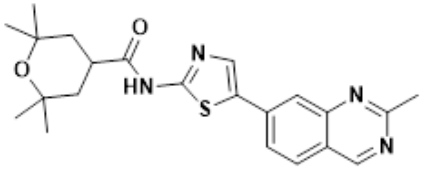
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	

76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	

84	
85	
86	
87	
88	
89	

90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	

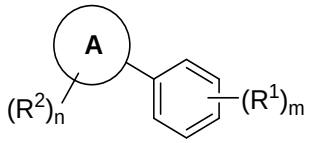
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	
105	

106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	

Compuestos de Fórmula (II)

Los grupos sustituyentes usados en esta sección (por ejemplo, R^1, R^2 y similares) se refieren únicamente a los grupos en la Fórmula (II).

Algunas modalidades proporcionan un compuesto de Fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

el anillo A es un heteroarilo de 5-14 miembros o un heterociclilo de 5-14 miembros;

cada R^1 es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, $-C(=O)OR^A$, $-NR^BR^C$, y $-C(=O)NR^BR^C$;

cada R^2 es independientemente $–C(=O)OR^D$, alquilo C1-C6, alquinilo C2-C6 opcionalmente sustituido con heterociclilo de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, -C(=O)-fenilo, -(alquil C1-C6)-fenilo, -(alquil C1-C6)-heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6 o $-CO_2$alquilo C1-C6, fenilo opcionalmente sustituido con ciano o flúor, $-NHC(=O)R^E$, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6,

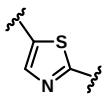
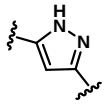
m es 1, 2 o 3;

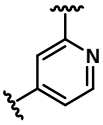
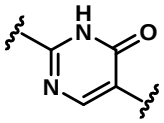
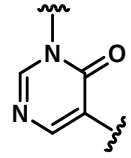
n es 0, 1, 2 o 3;

cada R^A, R^B, R^C, y R^D es independientemente hidrógeno o alquilo C1-C6; y

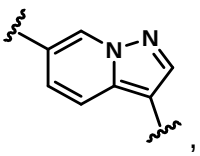
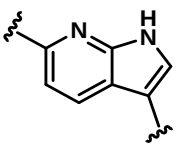
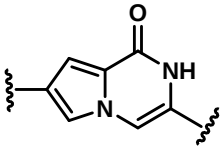
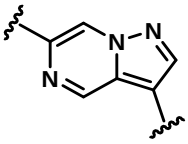
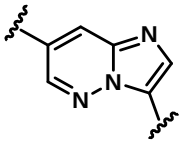
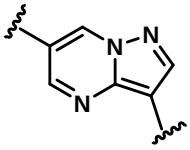
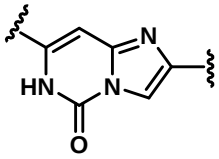
cada R^E es independientemente cicloalquilo C3-C6, heterociclilo de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6 o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente con alquilo C1-C6.

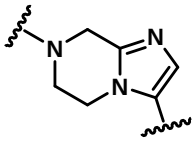
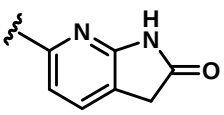
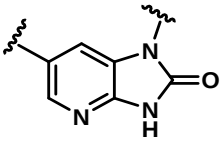
En algunas modalidades, el Anillo A es un heteroarilo monocíclico o heterociclilo monocíclico. En algunas modalidades, el Anillo A es un heteroarilo monocíclico. En algunas modalidades, el Anillo A es un heterociclilo monocíclico.

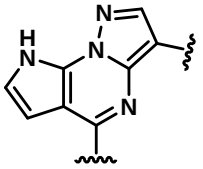
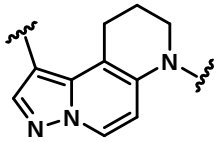
En algunas modalidades, el anillo A es heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, el anillo A es un heteroarilo de 5 miembros. En algunas modalidades, el Anillo A es tiazol o pirazol. En algunas modalidades, el anillo A es  o  . En algunas

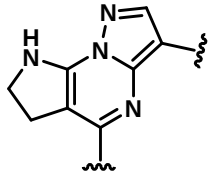
modalidades, el anillo A es un heteroarilo de 6 miembros. En algunas modalidades, el Anillo A es piridina o pirimidin-4(3H)-ona. En algunas modalidades, el anillo A es  ,  , o  .

En algunas modalidades, el Anillo A es un heteroarilo bicíclico o heterociclilo bicíclico. En algunas modalidades, el Anillo A es un heterociclilo bicíclico. En algunas modalidades, el Anillo A es un heteroarilo bicíclico. En algunas modalidades, el Anillo A es un heteroarilo bicíclico de 8-12 miembros o un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros. En algunas modalidades, el anillo A es heteroarilo de 8-12 miembros bicíclico. En algunas modalidades, el anillo A es un heterociclilo de 8-12 miembros.

En algunas modalidades, el Anillo A es un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros o un heterociclilo bicíclico de 9-10 miembros. En algunas modalidades, el anillo A es heteroarilo de 9 miembros bicíclico. En algunas modalidades, el Anillo A es pirazolo[1,5-a]piridina, 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, pirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona, pirazolo[1, 5-a]pirazina, imidazo[1,2-b]piridazina, pirazolo[1,5-a]pirimidina o 1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona. En algunas modalidades, el anillo A es  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

En algunas modalidades, el Anillo A es un heterociclilo bicíclico de 9 miembros. En algunas modalidades, el Anillo A es 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina, 1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona, o 1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona. En algunas modalidades, el anillo A es  ,  , o  .

En algunas modalidades, el Anillo A es un heteroarilo tricíclico o un heterociclilo tricíclico. En algunas modalidades, el Anillo A es un heteroarilo tricíclico. En algunas modalidades, el Anillo A es un heterociclilo tricíclico. En algunas modalidades, el Anillo A es un heteroarilo tricíclico de 10-14 miembros o un heterociclilo tricíclico de 10-14 miembros. En algunas modalidades, el anillo A es heteroarilo tricíclico de 10-14 miembros. En algunas modalidades, el anillo A es heterociclilo tricíclico de 10-14 miembros. En algunas modalidades, el Anillo A es un heteroarilo tricíclico de 11-13 miembros o un heterociclilo tricíclico de 11-13 miembros. En algunas modalidades, el anillo A es heteroarilo tricíclico de 11-13 miembros. En algunas modalidades, el anillo A es heterociclilo tricíclico de 11-13 miembros. En algunas modalidades, el anillo A es heteroarilo tricíclico de 12 miembros. En algunas modalidades, el Anillo A es 8H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,2-e]pirimidina. En algunas modalidades, el anillo A es  . En algunas modalidades, el anillo A es heterociclilo tricíclico de 12 miembros. En algunas modalidades, el Anillo A es 7,8,9,10-tetrahidro-pirazolo[5,1-f][1,6]naftiridina o 7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,2-e]pirimidina. En algunas modalidades, el anillo A es 



o .

En algunas modalidades, m es 1 o 2. En algunas modalidades, m es 1. En algunas modalidades, m es 2. En algunas modalidades, m es 3.

En algunas modalidades, R^1 es halógeno. En algunas modalidades, R^1 es flúor. En algunas modalidades, R^1 es cloro. En algunas modalidades, R^1 es hidroxilo. En algunas modalidades, R^1 es ciano.

En algunas modalidades, R^1 es alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^1 es alquilo C1-C3. En algunas modalidades, R^1 es metilo.

En algunas modalidades, R^1 es alcoxi C1-C6. En algunas modalidades, R^1 es alcoxi C1-

C3. En algunas modalidades, R^1 es metoxi.

En algunas modalidades, R^1 es $–C(=O)OR^A$. En algunas modalidades, R^1 es –C(=O)OH, $–C(=O)OCH_2CH_3$, o $–C(=O)OC(CH_3)_3$.

En algunas modalidades, R^1 es $-NR^BR^C$. En algunas modalidades, R1 es $–NH_2$, $-NHCH_3$, o $–NH(CH_3)_2$.

En algunas modalidades, R^1 es $–C(=O)NR^BR^C$. En algunas modalidades, R^1 es $–C(=O)NH_2$, o $–C(=O)NHCH_3$.

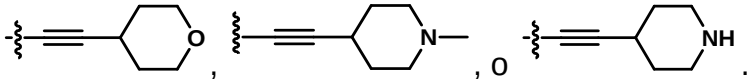
En algunas modalidades, uno de R^1 es alquilo C1-C6 y el otro R^1 es $–C(=O)OR^A$. En algunas modalidades, uno de R^1 es alquilo C1-C6 y el otro R^1 es –C(=O)OH o $–C(=O)OCH_3$). En algunas modalidades, uno de R^1 es metilo y el otro R^1 es –C(=O)OH o $–C(=O)OCH_3$). En algunas modalidades, uno de R^1 es ciano y el otro R^1 es halógeno o hidroxilo. En algunas modalidades, uno de R^1 es ciano y el otro R^1 es alcoxi C1-C6. En algunas modalidades, uno de R^1 es ciano y el otro R^1 es $–OCH(CH_3)_2$).

En algunas modalidades, n es 0. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 1, 2 o 3. En algunas modalidades, n es 2. En algunas modalidades, n es 3.

En algunas modalidades, R^2 es $–C(=O)OR^D$. En algunas modalidades, R^2 es $-C(=O)OCH(CH_3)_3$.

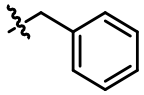
En algunas modalidades, R^2 es alquilo C1-C6.

En algunas modalidades, R^2 es alquinilo C2-C6 opcionalmente sustituido con heterociclilo de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^2 es alquinilo C2-C6 sustituido con heterociclilo de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^2 es alquinilo C2-C6 sustituido con heterociclilo de 4-8 miembros sustituido con alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^2 es alquinilo C2-C6 sustituido con heterociclilo de 4-8 miembros no sustituido. En algunas modalidades, R^2 es alquinilo C2-C6 no sustituido.

En algunas modalidades, R^2 es 

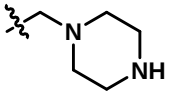
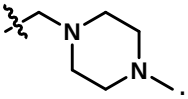
.

En algunas modalidades, R^2 es -C(=O)-fenilo.

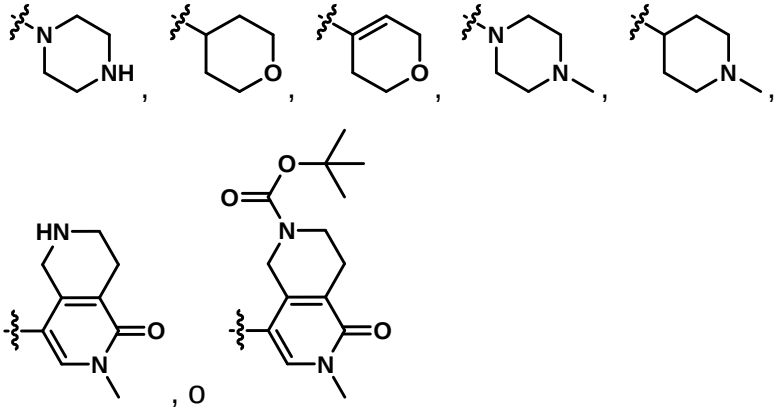
En algunas modalidades, R^2 es -(alquilo C1-C6)-fenilo. En algunas modalidades, R^2 es. 
.

En algunas modalidades, R^2 es -(alquilo C1-C6)-heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^2 es -(alquilo C1-C6)-heterociclilo de 4-10 miembros sustituido con alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^2 es -(alquilo C1-C6)-heterociclilo de 4-10 miembros sustituido con metilo. En algunas modalidades, R^2 es -(alquilo C1-C6)-heterociclilo de 4-10 miembros.

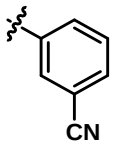
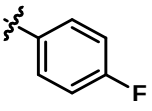
En algunas modalidades, R^2 es -(alquilo C1-C3)-heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^2 es -(alquilo C1-C3)-heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^2 es -(alquilo C1-C3)-heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con metilo. En algunas modalidades, R^2 es -(alquilo C1-C3)-heterociclilo de 4-6 miembros.

En algunas modalidades, R^2 es  o  .

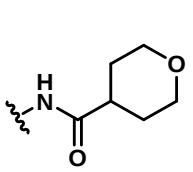
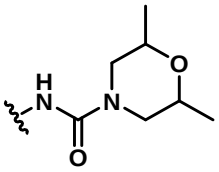
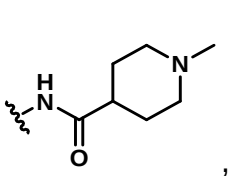
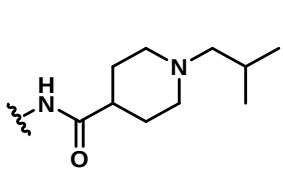
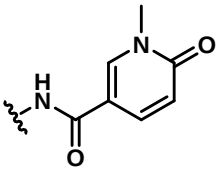
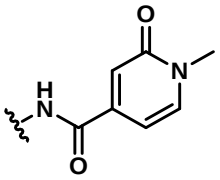
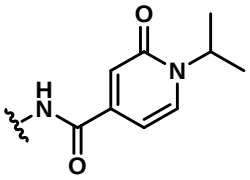
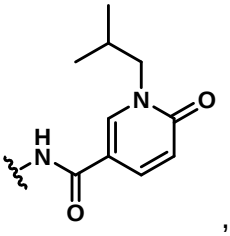
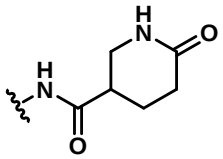
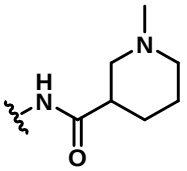
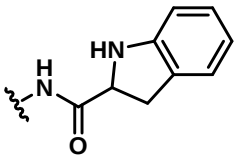
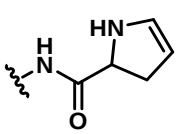
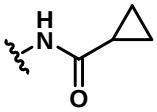
En algunas modalidades, R^2 es heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6 o -CO_2alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^2 es heterociclilo de 4-10 miembros sustituido con alquilo C1-C6 o -CO_2alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^2 es heterociclilo de 4-10 miembros sustituido con alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^2 es heterociclilo de 4-10 miembros sustituido con metilo. En algunas modalidades, R^2 es heterociclilo de 4-10 miembros sustituido con -CO_2alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^2 es heterociclilo de 4-10 miembros sustituido con -CO_2CH_3. En algunas modalidades, R^2 es un heterociclilo de 4-10 miembros no sustituido.

En algunas modalidades, R^2 es 

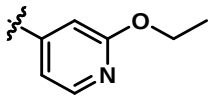
En algunas modalidades, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con ciano o flúor. En algunas modalidades, R^2 es fenilo sustituido con ciano o flúor. En algunas modalidades, R^2 es fenilo sustituido con ciano. En algunas modalidades, R^2 es fenilo sustituido con flúor.

En algunas modalidades, R^2 es  o  .

En algunas modalidades, R^2 es -NHC(=O)R^E.

En algunas modalidades, R^2 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

En algunas modalidades, R^2 es heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6. En algunas modalidades, R^2 es heteroarilo de 5-6 miembros sustituido con alcoxi C1-C6. En algunas modalidades, R^2 es heteroarilo de 5-6 miembros sustituido con metoxi o etoxi. En algunas modalidades, R^2 es heteroarilo de 5-6 miembros no sustituido.

En algunas modalidades, R^2 es  .

En algunas modalidades, R^A es hidrógeno o alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^A es hidrógeno o metilo. En algunas modalidades, R^A es hidrógeno. En algunas modalidades, R^A es alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^A es metilo. En algunas modalidades, R^B es hidrógeno o alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^B es hidrógeno o metilo. En algunas modalidades, R^B es hidrógeno. En algunas modalidades, R^B es alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^B es metilo.

En algunas modalidades, R^A y R^B son iguales. En algunas modalidades, R^A y R^B son diferentes. En algunas modalidades, uno de R^A y R^B es hidrógeno y el otro de R^A y R^B es alquilo C1-C6. En algunas modalidades, uno de R^A y R^B es hidrógeno y el otro de R^A y R^B es metilo.

En algunas modalidades, R^A y R^B son cada uno hidrógeno. En algunas modalidades, R^A y R^B son cada uno alquilo C1-C6. En algunas modalidades, cada uno de R^A y R^B es metilo.

En algunas modalidades, R^C es hidrógeno o alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^C es hidrógeno o metilo. En algunas modalidades, R^C es hidrógeno. En algunas modalidades, R^C es alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^C es metilo. En algunas modalidades, R^D es hidrógeno o alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^D es hidrógeno o metilo. En algunas modalidades, R^D es hidrógeno. En algunas modalidades, R^D es alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^D es metilo.

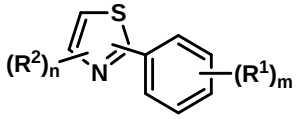
En algunas modalidades, R^C y R^D son iguales. En algunas modalidades, R^C y R^D son diferentes. En algunas modalidades, uno de R^C y R^D es hidrógeno y el otro de R^C y R^D es alquilo C1-C6. En algunas modalidades, uno de R^C y R^D es hidrógeno y el otro de R^C y R^D es metilo. En algunas modalidades, cada uno de R^C y R^D es hidrógeno. En algunas modalidades, R^C y R^D son cada uno es alquilo C1-C6. En algunas modalidades, cada uno de R^C y R^D es metilo.

En algunas modalidades, R^E es cicloalquilo C3-C6.

En algunas modalidades, R^E es heterociclilo de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^E es heterociclilo de 4-8 miembros sustituido con alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^E es heterociclilo de 4-8 miembros sustituido con metilo. En algunas modalidades, R^E es un heterociclilo de 4-8 miembros no sustituido.

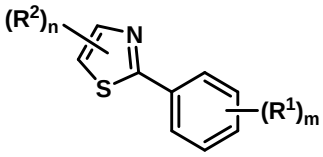
En algunas modalidades, R^E es heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^E es heteroarilo de 5-6 miembros sustituido con alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^E es heteroarilo de 5-6 miembros sustituido con metilo. En algunas modalidades, R^E es heteroarilo de 5-6 miembros no sustituido.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es un compuesto de Fórmula (II-1) o una sal farmacéuticamente acpetable de este:



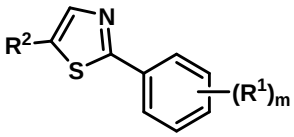
(II-1)

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es un compuesto de Fórmula (II-1-i), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



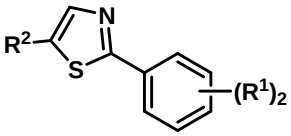
(II-1-i)

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es un compuesto de Fórmula (II-1-ii), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



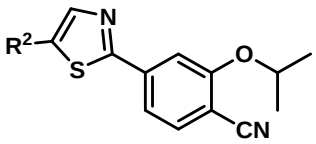
(II-1-ii)

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es un compuesto de Fórmula (II-1-iii), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



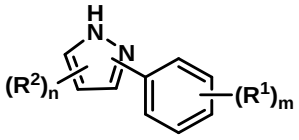
(II-1-iii)

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es un compuesto de Fórmula (II-1-iv), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



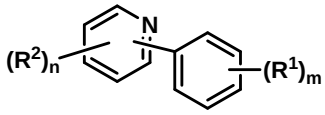
(II-1-iv)

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es un compuesto de Fórmula (II-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



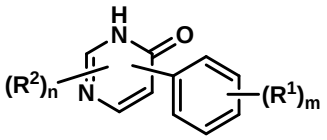
(II-2)

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es un compuesto de Fórmula (II-3), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



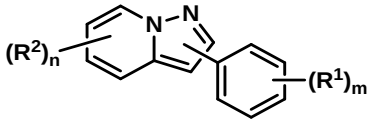
(II-3)

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es un compuesto de Fórmula (II-4), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



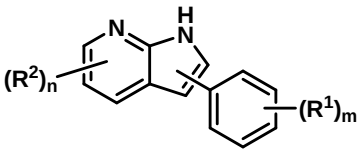
(II-4)

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es un compuesto de Fórmula (II-5), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



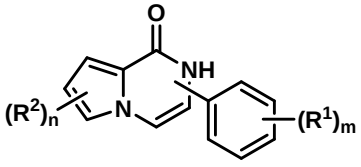
(II-5)

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es un compuesto de Fórmula (II-6), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



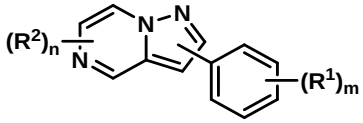
(II-6)

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es un compuesto de Fórmula (II-7), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



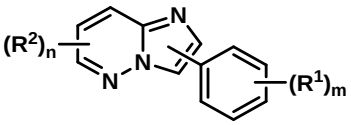
(II-7)

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es un compuesto de Fórmula (II-8), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



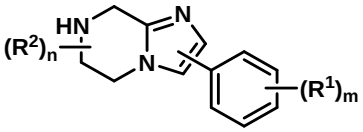
(II-8)

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es un compuesto de Fórmula (II-9), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



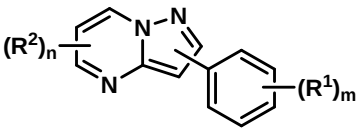
(II-9)

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es un compuesto de Fórmula (II-10), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



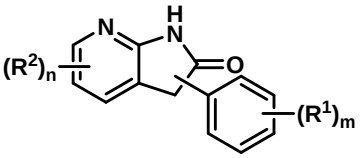
(II-10)

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es un compuesto de Fórmula (II-11), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



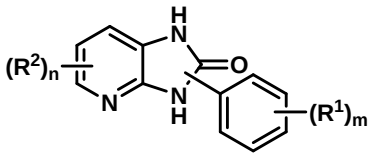
(II-11)

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es un compuesto de Fórmula (II-12), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



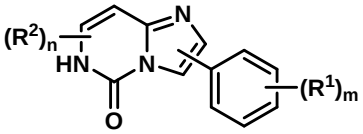
(II-12)

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es un compuesto de Fórmula (II-13), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



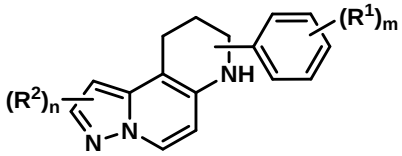
(II-13)

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es un compuesto de Fórmula (II-14), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



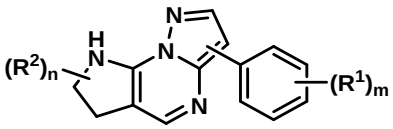
(II-14)

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es un compuesto de Fórmula (II-15), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



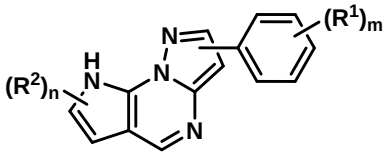
(II-15)

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es un compuesto de Fórmula (II-16), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(II-16)

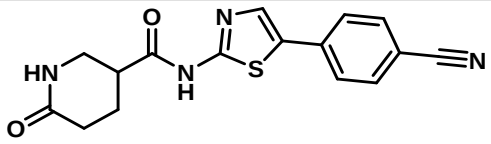
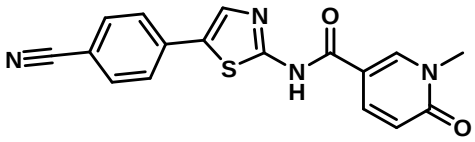
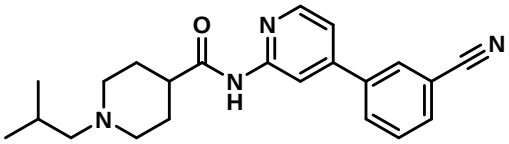
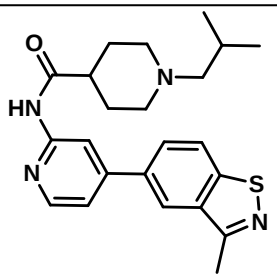
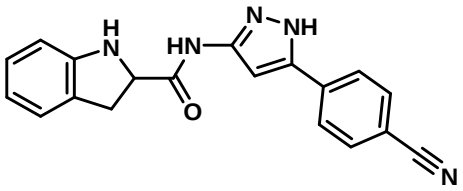
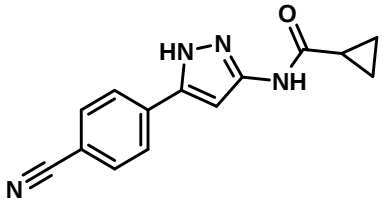
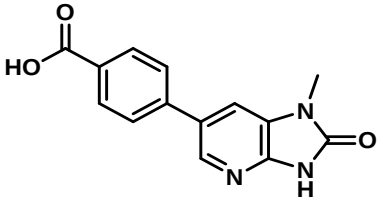
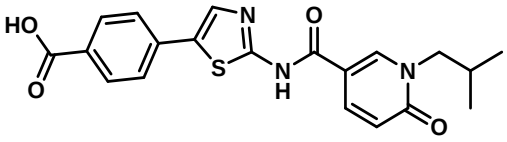
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es un compuesto de Fórmula (II-17), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

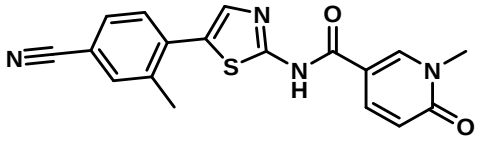
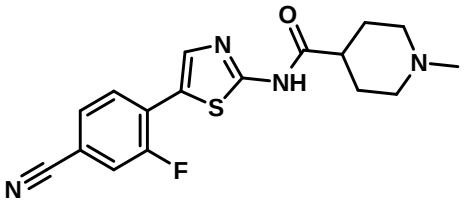
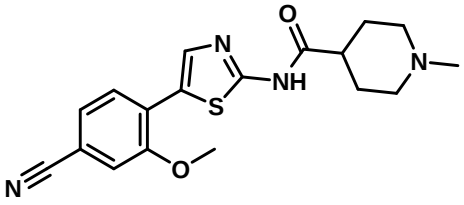
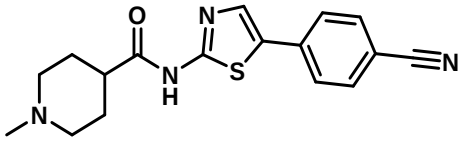
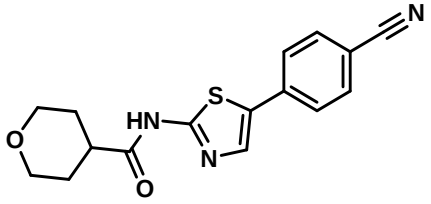
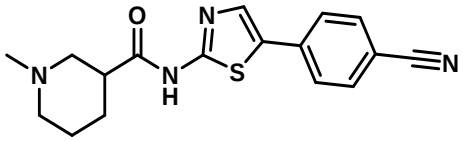
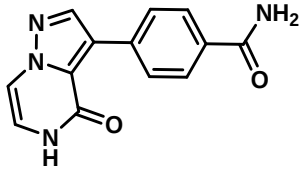
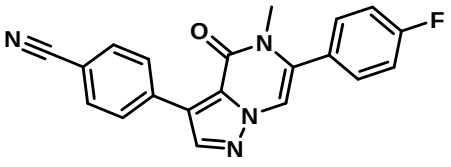


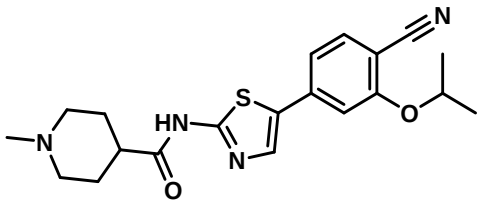
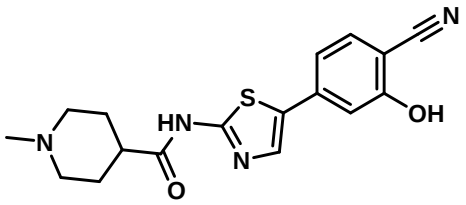
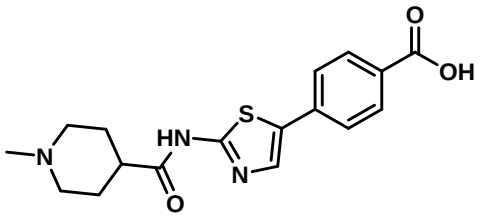
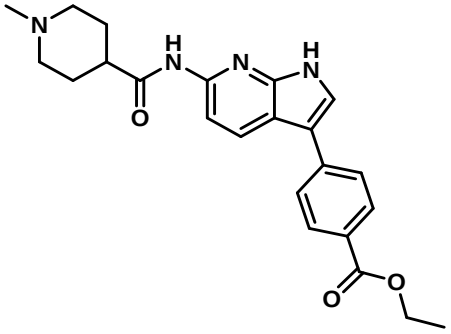
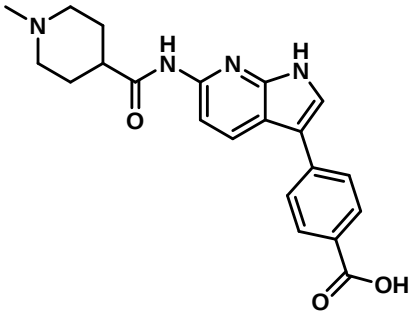
(II-17)

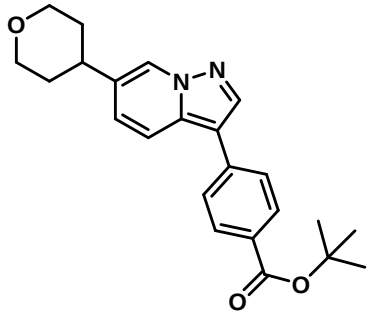
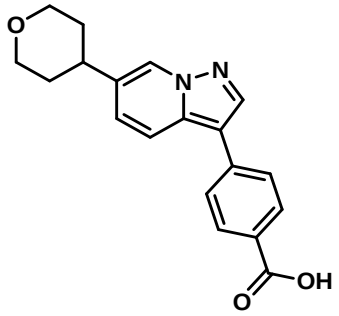
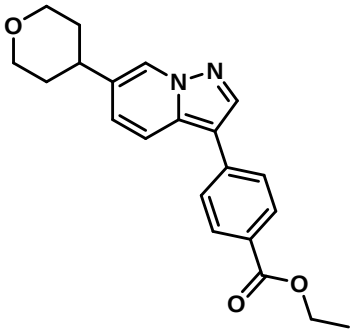
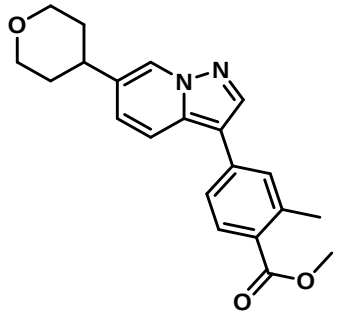
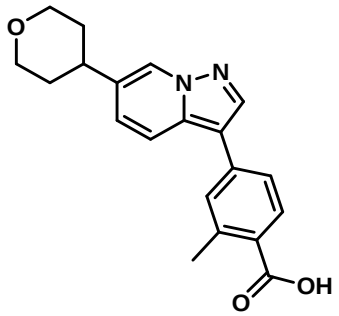
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (II) se selecciona de un compuesto en la Tabla 2 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

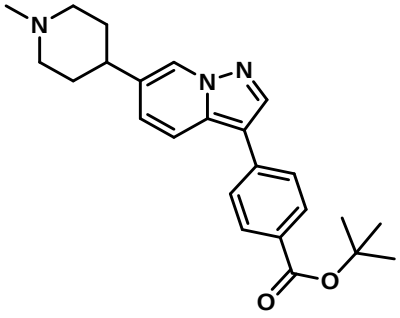
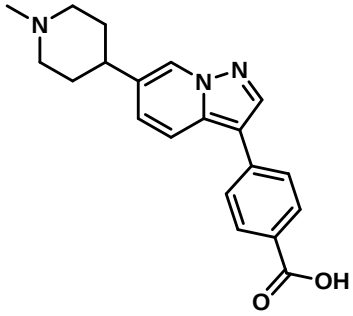
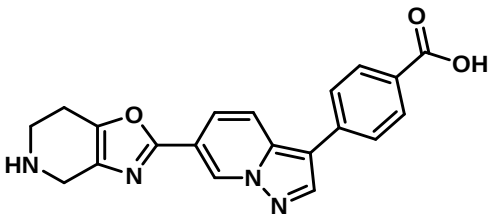
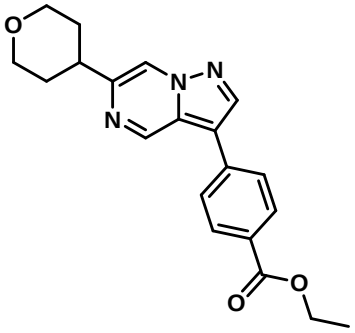
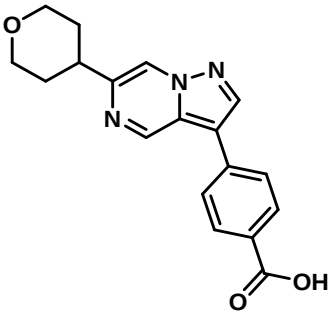
Tabla 2: compuestos seleccionados de Fórmula (II)

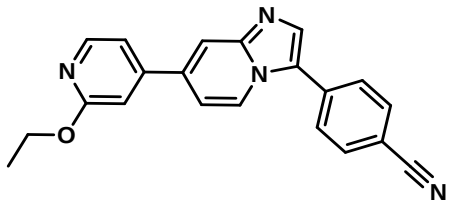
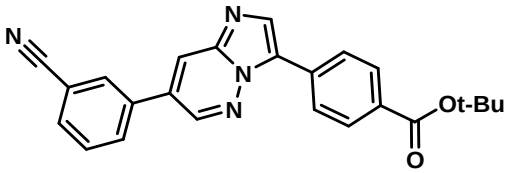
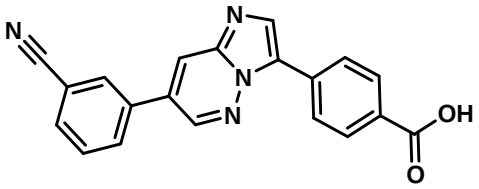
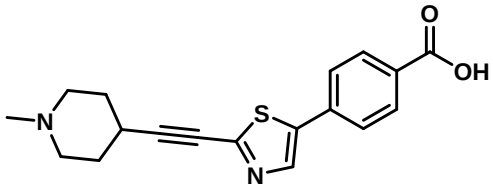
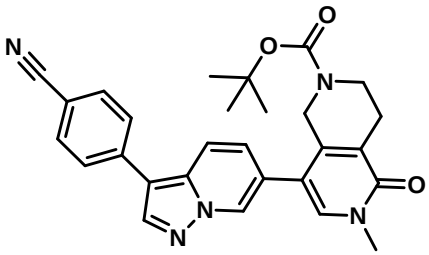
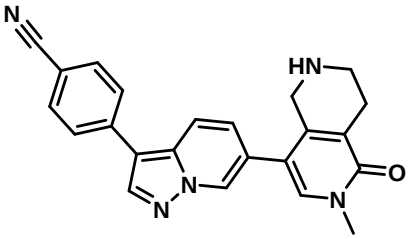
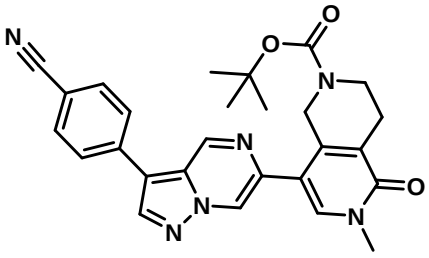
N.º de Compuesto	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

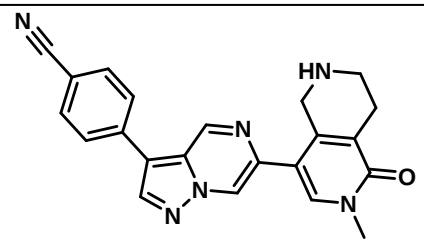
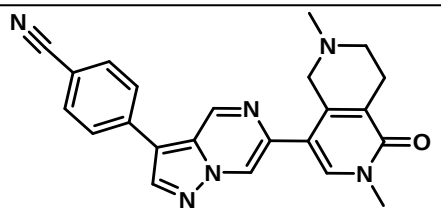
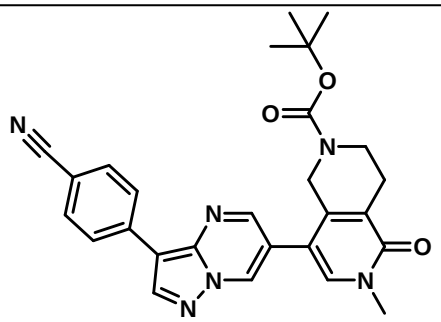
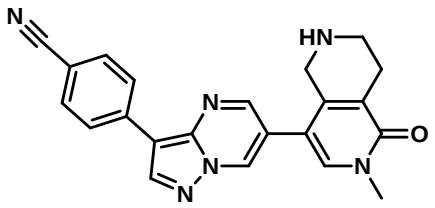
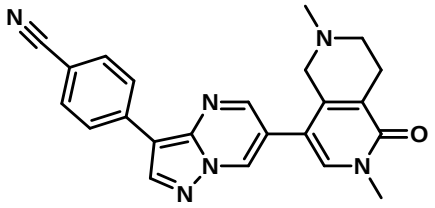
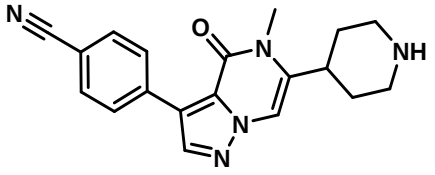
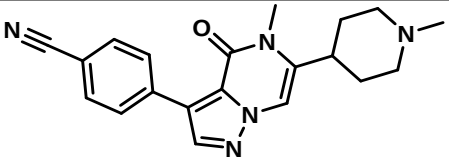
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	

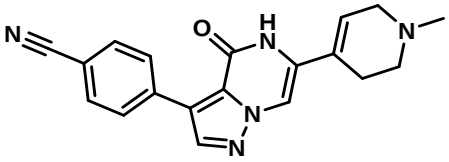
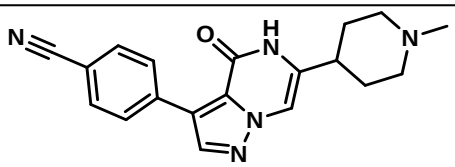
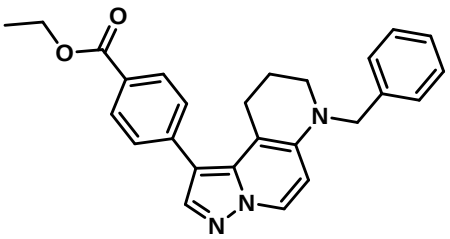
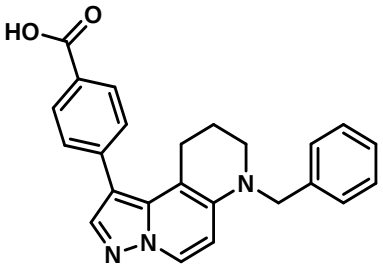
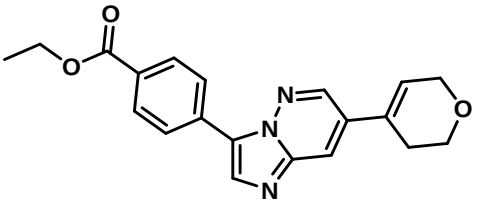
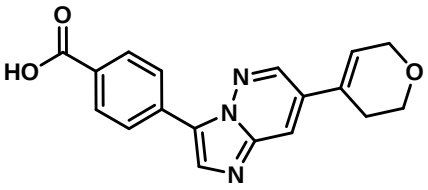
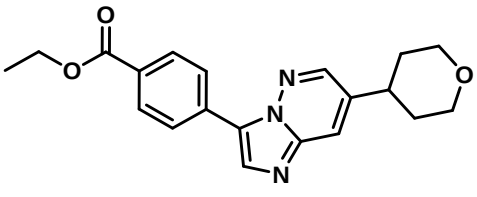
17	
18	
19	
20	
21	

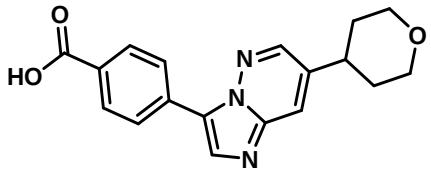
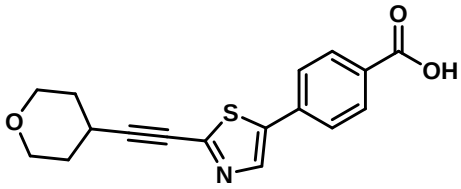
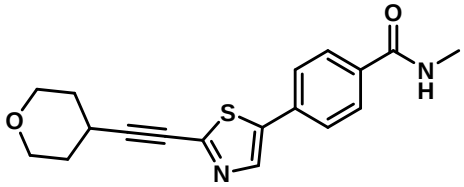
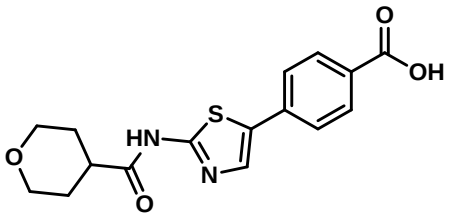
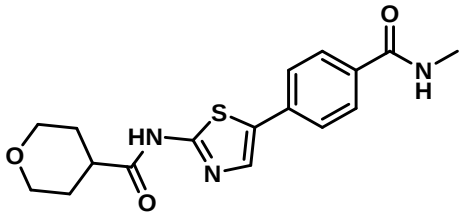
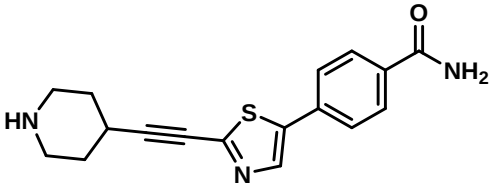
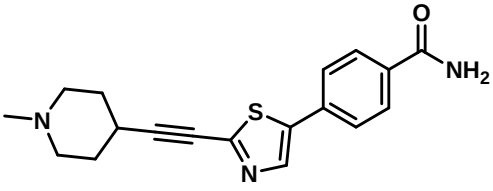
22	
23	
24	
25	
26	

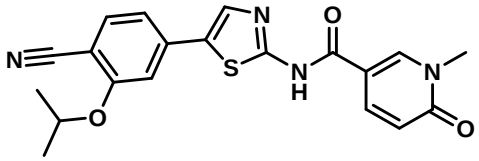
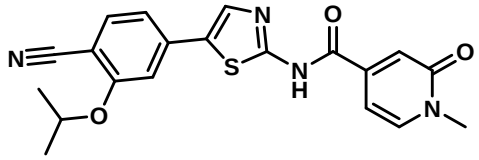
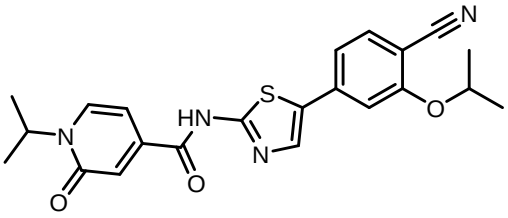
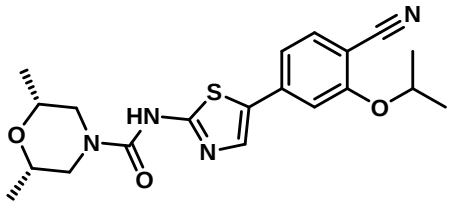
27	
28	
29	
30	
31	

32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	

39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	

46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	

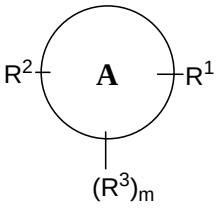
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	

60	
61	
62	
63	

Compuestos de Fórmula (III)

Los grupos sustituyentes usados en esta sección (por ejemplo, R^1, R^2 y similares) se refieren únicamente a los grupos en la Fórmula (III).

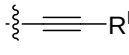
Algunas modalidades proporcionan un compuesto de Fórmula (III):



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

el anillo A es heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 5-6 miembros;

R^1 es –NHC(=O)(alquileno C1-C6)$_n$$R^A$, fenilo opcionalmente sustituido con -NR^FR^G, -Q-R^C o  ;

R^2 es cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con –CO_2R^B, heteroariloxi de 5-10 miembros, -(alquileno C1-C6)$_p$-heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, ciano o heterociclilo de 4-6 miembros; -(alquileno C1-C6)$_t$-fenilo opcionalmente

sustituido con ciano o -NR^DR^E; heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6;

R^3 es alquilo C1-C6;

R^A es heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, o heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6 o alquilo C1-C6,

R^B es hidrógeno o alquilo C1-C6;

R^C es heterociclilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros o fenilo opcionalmente sustituido con –(alquileno C1-C6)-NR^DR^E;

R^D, R^E, y R^F son independientemente hidrógeno, alquilo C1-C6 o cicloalquilo C3-C6;

R^G es hidrógeno, alquilo C1-C6, -C(=O)-alquilo C1-C6 o -C(=O)-cicloalquilo C3-C6;

R^H es heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente;

Q es alquileno C1-C6, NH u O;

m es 0 o 1;

n es 0 o 1.

p es 0 o 1; y

n es 0 o 1.

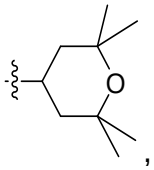
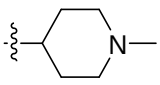
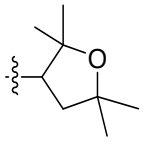
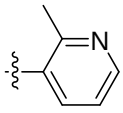
En algunas modalidades, R^1 es –NHC(=O)(alquileno C1-C6)$_n$$R^A$. En algunas modalidades, R^1 es –NHC(=O)(alquileno C1-C2)$_n$$R^A$. En algunas modalidades, R^1 es -NHC(=O)R^A.

En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 0.

En algunas modalidades, R^A es heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^A es heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^A es oxetanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo o morfolinilo; cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^A es piperidinilo, tetrahidropiranilo o tetrahidrofuranilo; cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^A es oxetanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo; cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^A es oxetanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo; cada uno sustituido con alquilo C1-C6. En algunas

modalidades, R^A es un heterociclilo de 4-6 miembros no sustituido.

En algunas modalidades, R^A es heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6 o alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^A es heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6 o alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^A es heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con alcoxi C1-C6 o alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^A es heteroarilo de 5-6 miembros sustituido con alcoxi C1-C6 o alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^A es heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con alcoxi C1-C6. En algunas modalidades, R^A es heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^A es heteroarilo de 5-6 miembros con alcoxi C1-C6. En algunas modalidades, R^A es heteroarilo de 5-6 miembros sustituido con alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^A es pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo; cada uno opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6 o alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^A es heteroarilo de 5-6 miembros no sustituido.

En algunas modalidades, R^A se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  , o  ,

En algunas modalidades, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con $-NR^FR^G$. En algunas modalidades, R^1 es fenilo sustituido con $-NR^FR^G$.

En algunas modalidades, R^F es alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^F es metilo. En algunas modalidades, R^F es cicloalquilo C3-C6. En algunas modalidades, R^F es hidrógeno.

En algunas modalidades, R^G es alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^G es metilo. En algunas modalidades, R^G es -C(=O)alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^G es $-C(=O)CH_3$. En algunas modalidades, R^G es C(=O)-cicloalquilo C3-C6. En algunas modalidades, R^G es hidrógeno.

En algunas modalidades, R^F y R^G son iguales. En algunas modalidades, R^F y R^G son diferentes. En algunas modalidades, cada uno de R^F y R^G es hidrógeno. En algunas modalidades, cada uno de R^F y R^G es metilo. En algunas modalidades, R^F es hidrógeno y R^G

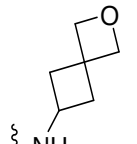
es alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^F es hidrógeno y R^G es -C(=O)alquilo C1-C6.

En algunas modalidades, R^1 es -Q-R^C. En algunas modalidades, Q es alquileno C1-C6. En algunas modalidades, Q es alquileno C1-C2. En algunas modalidades, Q es metileno. En algunas modalidades, Q es NH. En algunas modalidades, Q es O.

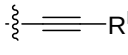
En algunas modalidades, R^C es heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con –(alquileno C1-C6)-NR^DR^E. En algunas modalidades, R^C es un heterociclilo de 4-10 miembros no sustituido.

En algunas modalidades, R^C es heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con –(alquileno C1-C6)-NR^DR^E.

En algunas modalidades, R^C es fenilo opcionalmente sustituido con –(alquileno C1-C6)-NR^DR^E.

En algunas modalidades, R^1 es 

.

En algunas modalidades, R^1 es 

.

En algunas modalidades, R^H es heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C1-C6 independientemente seleccionado. En algunas modalidades, R^H es heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con 1-2 alquilo C1-C6 independientemente seleccionado. En algunas modalidades, R^H es heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con un alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^H es heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con metilo. En algunas modalidades, R^H es heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con dos alquilo C1-C6 independientemente seleccionados. En algunas modalidades, R^H es heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con dos metilo. En algunas modalidades, R^H es oxetanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C1-C6 independientemente seleccionado. En algunas modalidades, R^H es un heterociclilo de 4-6 miembros no sustituido.

En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con $–CO_2R^B$. En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo C3-C6 sustituido con $–CO_2R^B$. En algunas modalidades, R^2 es cicloalquilo C3-C6 no sustituido.

En algunas modalidades, R^B es alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^B es metilo.

En algunas modalidades, R^B es hidrógeno.

En algunas modalidades, R^2 es heteroariloxi de 5-10 miembros. En algunas modalidades, R^2 es heteroariloxi de 5-6 miembros. En algunas modalidades, R^2 es heteroariloxi de 9-10 miembros.

En algunas modalidades, R^2 es -(alquileno C1-C6)$_p$-heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, ciano o heterociclilo de 4-6 miembros. En algunas modalidades, R^2 es -(alquileno C1-C6)$_p$-heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con alquilo C1-C6, ciano o heterociclilo de 4-6 miembros. En algunas modalidades, R^2 es -(alquileno C1-C6)$_p$-heterociclilo de 5-10 miembros sustituido con alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^2 es -(alquileno C1-C6)$_p$-heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con metilo. En algunas modalidades, R^2 es -(alquileno C1-C6)$_p$-heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con ciano. En algunas modalidades, R^2 es -(alquileno C1-C6)$_p$-heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con heterociclilo de 4-6 miembros. En algunas modalidades, R^2 es heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con heterociclilo de 4-6 miembros. En algunas modalidades, R^2 es -(alquileno C1-C6)$_p$-heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con oxetanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo. En algunas modalidades, R^2 es heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con oxetanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo. En algunas modalidades, R^2 es heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con morfolinilo. En algunas modalidades, R^2 es -(alquileno C1-C6)$_p$-heteroarilo de 5-10 miembros no sustituido.

En algunas modalidades, p es 1. En algunas modalidades, p es 0.

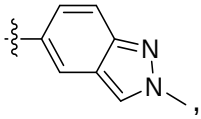
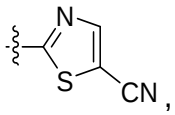
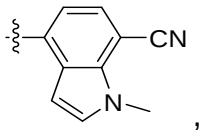
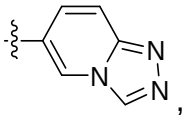
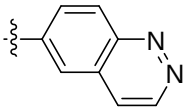
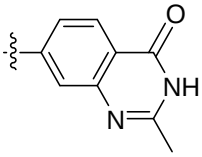
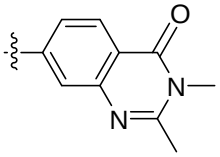
En algunas modalidades, R^2 es (alquileno C1-C6)$_t$-fenilo opcionalmente sustituido con ciano o -NR^DR^E. En algunas modalidades, R^2 es -(alquileno C1-C6)$_t$-fenilo sustituido con ciano o -NR^DR^E. En algunas modalidades, R^2 es -(alquileno C1-C6)$_t$-fenilo sustituido con -NR^DR^E.

En algunas modalidades, R^D es alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^D es metilo. En algunas modalidades, R^D es cicloalquilo C3-C6. En algunas modalidades, R^D es hidrógeno. En algunas modalidades, R^E es alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^E es metilo. En algunas modalidades, R^E es cicloalquilo C3-C6. En algunas modalidades, R^E es hidrógeno.

En algunas modalidades, t es 1. En algunas modalidades, t es 0.

En algunas modalidades, R^2 es heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^2 es heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con

alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^2 es heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con metilo. En algunas modalidades, R^2 es oxetanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o morfolinilo; cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6.

En algunas modalidades, R^2 se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

En algunas modalidades, R^3 es alquilo C1-C3. En algunas modalidades, R^3 es metilo.

En algunas modalidades, R^C es heterociclilo de 4-10 miembros. En algunas modalidades, R^C es heterociclilo de 4-6 miembros.

En algunas modalidades, R^C es heteroarilo de 5-10 miembros. En algunas modalidades, R^C es heteroarilo de 5-6 miembros.

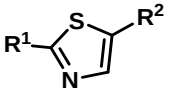
En algunas modalidades, R^C es fenilo opcionalmente sustituido con –(alquileno C1-C6)-NR^DR^E. En algunas modalidades, R^C es fenilo sustituido con –(alquileno C1-C6)-NR^DR^E. En algunas modalidades, R^C es fenilo sustituido con –(alquileno C1-C2)-NR^DR^E. En algunas modalidades, R^C es fenilo no sustituido.

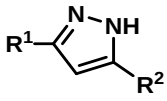
En algunas modalidades, R^D es alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^D es metilo. En algunas modalidades, R^D es cicloalquilo C3-C6. En algunas modalidades, R^D es hidrógeno.

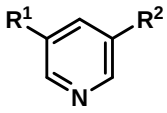
En algunas modalidades, R^E es alquilo C1-C6. En algunas modalidades, R^E es metilo. En algunas modalidades, R^E es cicloalquilo C3-C6. En algunas modalidades, R^E es hidrógeno.

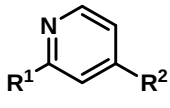
En algunas modalidades, m es 1. En algunas modalidades, m es 0.

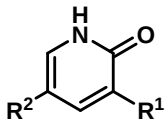
En algunas modalidades, el anillo A es heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, el Anillo A es tiazolilo, pirazolilo, imidazolidinon-2-ilo, piridinilo, pirimidinilo, piridon-2-ilo, pirimidinonilo u oxazolidinon-2-ilo.

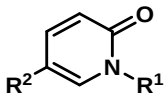
En algunas modalidades, el anillo A es  .

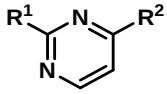
En algunas modalidades, el anillo A es  .

En algunas modalidades, el anillo A es  .

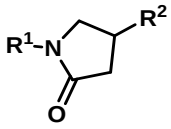
En algunas modalidades, el anillo A es  .

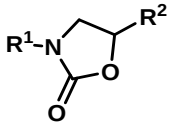
En algunas modalidades, el anillo A es  .

En algunas modalidades, el anillo A es  .

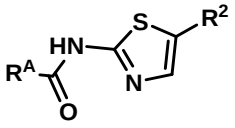
En algunas modalidades, el anillo A es  .

En algunas modalidades, el anillo A es heterociclilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, el anillo A es oxazolidinona o pirrolidinona.

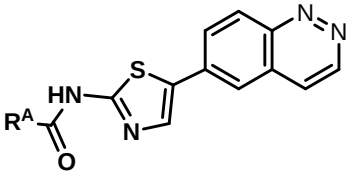
En algunas modalidades, el anillo A es  .

En algunas modalidades, el anillo A es  .

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (III-1):

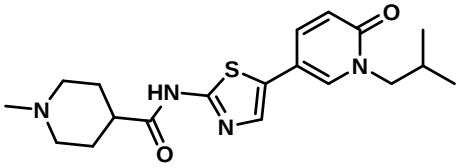
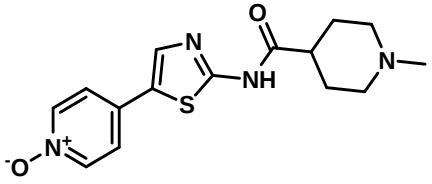
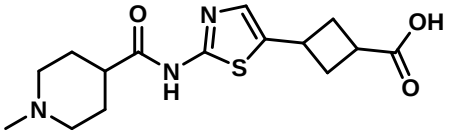
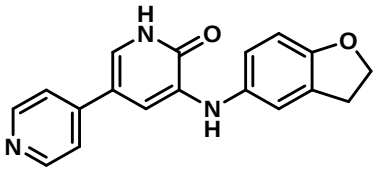
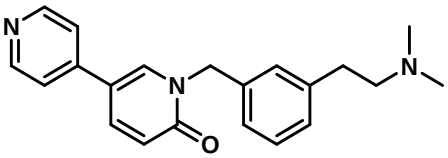
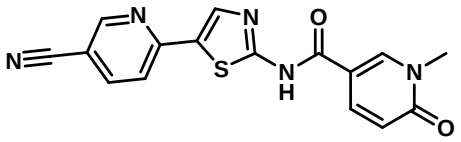
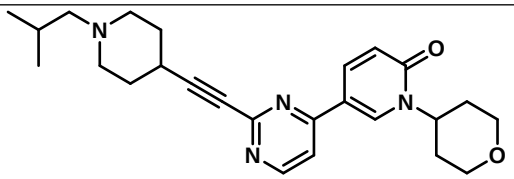
 .

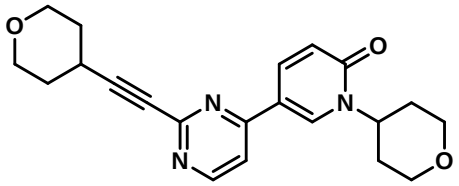
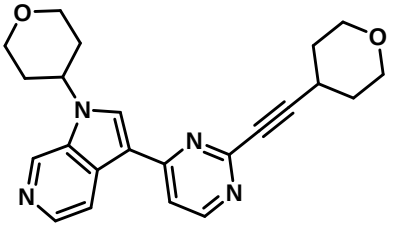
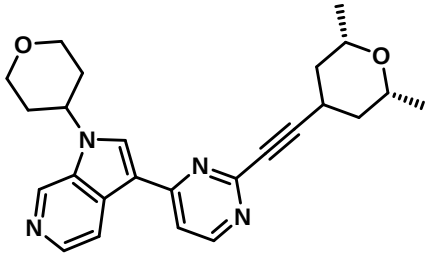
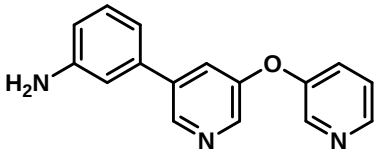
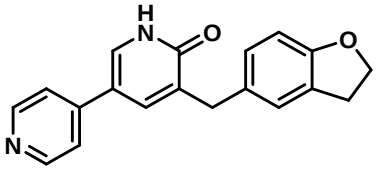
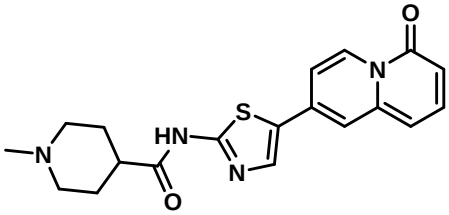
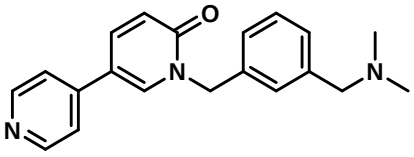
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (III-2):

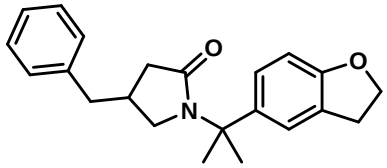
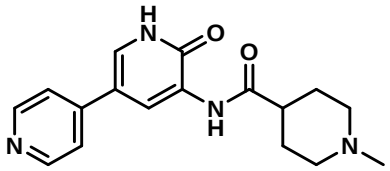
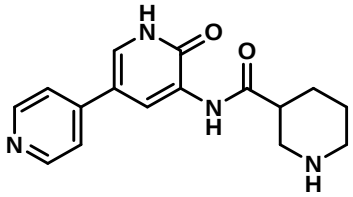
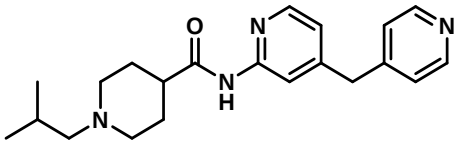
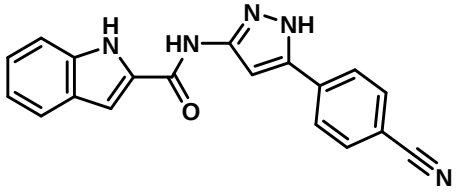
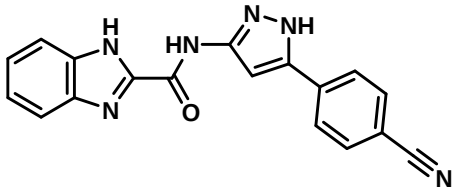
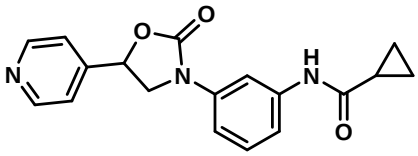
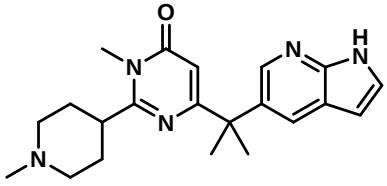
 .

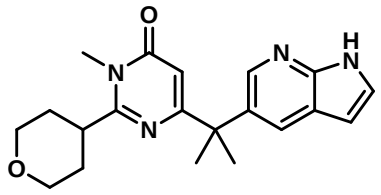
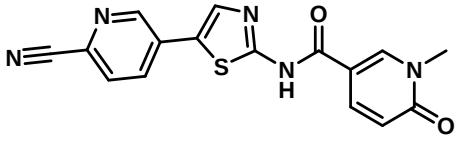
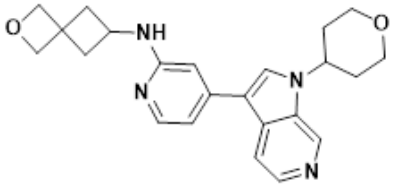
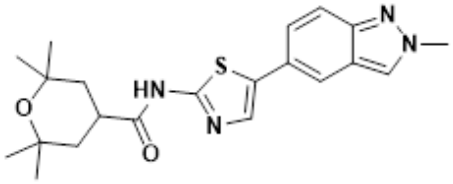
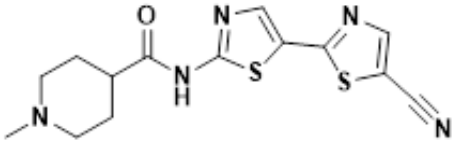
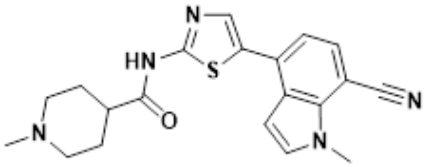
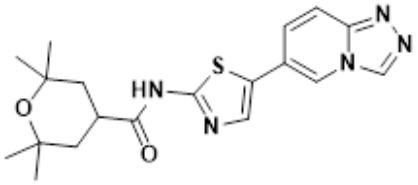
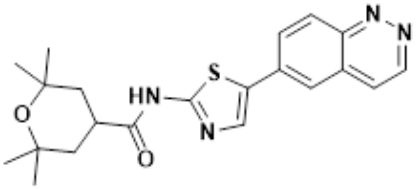
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (III) se selecciona de un compuesto en la Tabla 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

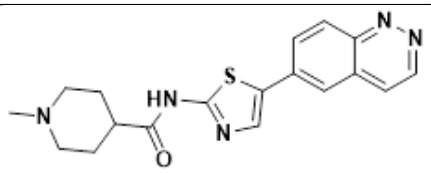
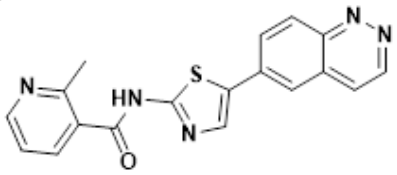
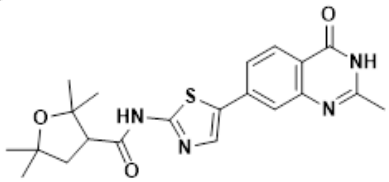
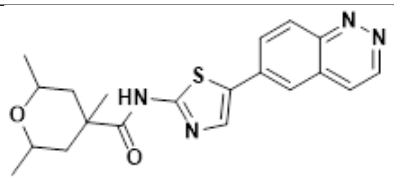
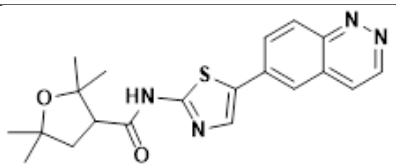
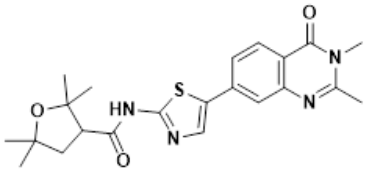
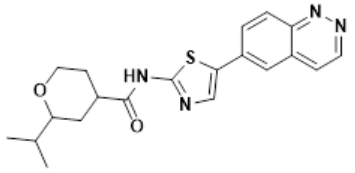
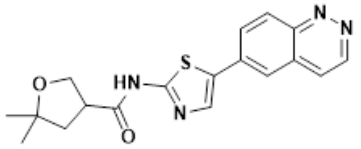
Tabla 3: compuestos seleccionados de Fórmula (III)

N.º de Compuesto	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	

23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	

31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	

Composiciones farmacéuticas y administración

General

En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento (p. ej.,

compuestos de Fórmula (I), (II) o (III), y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores), se administran como una composición farmacéutica que incluye el compuesto químico y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este es un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este es un compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este es un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, los compuestos se pueden administrar en combinación con uno o más excipientes farmacéuticos convencionales como se describe en el presente documento. Se pueden preparar formas de dosificación o composiciones que contienen una entidad química como se describe en el presente documento en el intervalo de 0,005 % a 100 % con el resto compuesto por uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones contempladas pueden contener 0,001%-100% de un compuesto (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) proporcionado en el presente documento, por ejemplo, de 0,1-95%, 75-85% o 20-80%. Los métodos reales para preparar dichas formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, consulte *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22.ª edición (Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido. 2012).

Vías de Administración y Componentes de Composición

En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento o una composición farmacéutica de los mismos se pueden administrar a un sujeto que los necesite mediante cualquier vía de administración aceptada. Las vías de administración aceptables incluyen, entre otras, bucal, epidural, intracerebral, intradural, intramedular, intrameníngea, intramuscular, intraespinal, intravascular, intravenosa, nasal, oral, parenteral, peridural, respiratoria (inhalación), subcutánea, sublingual, submucosa, tópica, transdérmica y transmucosa. En determinadas modalidades, una vía de administración preferida es parenteral. En determinadas modalidades, una vía de administración preferida es la oral.

Las composiciones pueden formularse para administración parenteral, por ejemplo, formuladas para inyección por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Normalmente,

dichas composiciones se pueden preparar como inyectables, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas; también se pueden preparar formas sólidas adecuadas para su uso para preparar soluciones o suspensiones mediante la adición de un líquido antes de la inyección; y las preparaciones también pueden emulsionarse. Los expertos en la técnica conocerán la preparación de tales formulaciones a la luz de la presente divulgación.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles; formulaciones que incluyen aceite de sésamo, aceite de maní o propilenglicol acuoso; y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y fluida hasta el punto de que pueda inyectarse fácilmente. También debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse contra la acción contaminante de microorganismos, como bacterias y hongos.

El portador también puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido y similares), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede lograrse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede conseguir mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando los compuestos activos en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son las técnicas de secado al vacío y liofilización, que producen un polvo del ingrediente activo, más

cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución previamente filtrada de forma estéril del mismo.

En otras modalidades, los compuestos descritos en el presente documento o una composición farmacéutica de los mismos son adecuados para la administración local al tracto digestivo o gastrointestinal mediante administración oral (por ejemplo, formas de dosificación sólida o líquida).

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólida, los compuestos se mezclan con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o: a) relleno o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tampón. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

En algunas modalidades, las composiciones tomarán la forma de una forma de dosificación unitaria tal como una píldora o tableta y, por lo tanto, la composición puede contener, junto con una entidad química proporcionada en el presente documento, un diluyente tal como lactosa, sacarosa, fosfato dicálcico o similares; un lubricante tal como estearato de magnesio o similar; y un aglutinante tal como almidón, goma arábiga, polivinilpirrolidina, gelatina, celulosa, derivados de celulosa o similares. En otra forma de dosificación sólida, un polvo, marume, solución o suspensión (*por ejemplo*, en carbonato de propileno, aceites vegetales, PEG, poloxámero 124 o triglicéridos) se encapsula en una cápsula (cápsula a base

de gelatina o celulosa). También se contemplan formas de dosificación unitaria en las que una o más entidades químicas proporcionadas en el presente documento o agentes activos adicionales están físicamente separados; *ej.*, cápsulas con gránulos (o comprimidos en una cápsula) de cada fármaco; tabletas de dos capas; cápsulas de gel de dos compartimentos, etc. También se contemplan formas de dosificación oral con recubrimiento entérico o de liberación retardada.

Otros compuestos fisiológicamente aceptables (es decir, excipientes) incluyen agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes o conservantes que son particularmente útiles para prevenir el crecimiento o la acción de microorganismos. Son bien conocidos varios conservantes e incluyen, por ejemplo, fenol y ácido ascórbico.

En determinadas modalidades, los excipientes son estériles y generalmente están libres de materia indeseable. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales y bien conocidas. Para diversas formas de dosificación oral, excipientes como tabletas y cápsulas no se requiere esterilidad. El estándar USP/NF suele ser suficiente.

Las composiciones oculares pueden incluir, sin limitación, uno o más de cualquiera de los siguientes: viscogénicos (por ejemplo, carboximetilcelulosa, glicerina, polivinilpirrolidona, polietilenglicol); estabilizantes (p. ej., Pluronic (copolímeros tribloque), ciclodextrinas); Conservantes (p. ej., cloruro de benzalconio, ETDA, SofZia (ácido bórico, propilenglicol, sorbitol y cloruro de zinc; Alcon Laboratories, Inc.), Purite (complejo de oxicloro estabilizado; Allergan, Inc.)).

Dosis

Las dosis pueden variar dependiendo de los requisitos del paciente, la gravedad de la afección que se está tratando y el compuesto particular que se emplea. La determinación de la dosis adecuada para una situación particular puede ser determinada por un experto en la técnica médica. La dosis diaria total puede dividirse y administrarse en porciones a lo largo del día o mediante medios que proporcionen administración continua.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento se administran en una dosis de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg (por ejemplo, de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg

a aproximadamente 150 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg; from about 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,1 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg).

Regímenes

Las dosis anteriores se pueden administrar diariamente (p. ej., como una dosis única o como dos o más dosis divididas) o no diariamente (p. ej., cada dos días, cada dos días, cada tres días, una vez a la semana, dos veces a la semana , una vez cada dos semanas, una vez al mes).

En algunas modalidades, el período de administración de un compuesto descrito en el presente documento es de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o más. En una modalidad adicional, un período durante el cual se detiene la administración es de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o más. En una modalidad, un compuesto terapéutico se administra a un individuo durante un período de tiempo seguido de un período de tiempo separado. En otra modalidad, se administra un compuesto terapéutico durante un primer período y un segundo período después del primer período, deteniéndose la administración durante el segundo período, seguido de un tercer período donde se inicia la administración del compuesto terapéutico y luego un cuarto período después de la tercer período en el que se detiene la

administración. En un aspecto de esta modalidad, el período de administración de un compuesto terapéutico seguido de un período en el que se detiene la administración se repite durante un período de tiempo determinado o indeterminado. En una modalidad adicional, un período de administración es de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o más. En una modalidad adicional, un período durante el cual se detiene la administración es de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o más.

Métodos de tratamiento

Indicaciones

La presente divulgación proporciona compuestos de Fórmula (I), (II) o (III), y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, que inhiben la quinasa 1A regulada por fosforilación de tirosina de especificidad dual (DYRK1A). Estos compuestos son útiles para tratar trastornos neurológicos, por ejemplo, trastornos neurológicos asociados a DYRK1A. En algunas modalidades, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este es un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este es un compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este es un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

"Trastorno neurológico" se refiere a cualquier enfermedad o trastorno del sistema nervioso y/o del sistema visual. "Enfermedad neurológica" o "trastorno neurológico" se usan indistintamente en el presente documento e incluyen enfermedades o trastornos que involucran al sistema nervioso central (SNC; por ejemplo, cerebro, tronco encefálico y cerebelo), el sistema nervioso periférico (SNP; incluidos los nervios craneales) y el sistema nervioso autónomo (partes del cual están ubicadas tanto en el SNC como en el SNP), incluidas enfermedades y trastornos estructurales y/o funcionales (p. ej., síndrome neurológico).

Ejemplos de trastornos neurológicos incluyen, entre otros, dolor de cabeza, estupor y coma, demencia, convulsiones, trastornos del sueño, traumatismos, infecciones, neoplasias, neurooftalmología, trastornos del movimiento, enfermedades desmielinizantes, trastornos de la médula espinal y trastornos de los nervios periféricos y uniones musculares y neuromusculares. La adicción y las enfermedades mentales, que incluyen, entre otros, el trastorno bipolar y la esquizofrenia, también se incluyen en la definición de trastorno neurológico. La siguiente es una lista de varios trastornos, síntomas, signos y síndromes neurológicos que pueden tratarse usando composiciones y métodos según la presente invención: afasia epileptiforme adquirida; encefalomielitis aguda diseminada; adrenoleucodistrofia; agenesia del cuerpo calloso; agnosia: síndrome de Aicardi; enfermedad de Alexander; enfermedad de Alpers; hemiplejia alternante; demencia vascular; esclerosis lateral amiotrófica; anencefalia; síndrome de Angelman; angiomatosis; anoxia; afasia; apraxia; quistes aracnoideos; aracnoiditis; malformación de Anronl-Chiari; malformación arteriovenosa; Síndrome de Asperger; ataxia telangiectasia; trastorno de hiperactividad y déficit de atención; autismo; disfunción autonómica; dolor de espalda; enfermedad de Batten; enfermedad de Behçet; parálisis de Bell; blefaroespasmo esencial benigno; focal benigna; amiotrofia; hipertensión intracraneal benigna; enfermedad de Binswanger; blefaroespasmo: síndrome de Bloch Sulzberger; lesión del plexo braquial; absceso cerebral; daño cerebral; síndrome de Brown-Sequard; enfermedad de Cana van; síndrome del túnel carpiano; causalgia; síndrome de dolor central; mielinólisis pontina central: trastorno cefálico; aneurisma cerebral; arteriosclerosis cerebral: atrofia cerebral; gigantismo cerebral; parálisis cerebral; enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; malformación de Chiari; corea; polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; dolor crónico; síndrome de dolor regional crónico; síndrome de Coffin-Lowry; coma, incluido el estado vegetativo persistente; diplejía facial congénita; degeneración corticobasal: arteritis craneal; craneosinostosis; enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; trastornos de trauma acumulativo; Síndrome de Cushing; enfermedad de cuerpos de inclusión citomegálicos; infección por citomegalovirus; síndrome de ojos y pies danzantes; síndrome de DandyWalker; enfermedad de Dawson; síndrome de De Moisier; parálisis de Dejerine-Klumke; demencia; dermatomiositis; neuropatía diabética; esclerosis difusa; disautonomía; disgrafía; dislexia; distonías; encefalopatía epiléptica infantil temprana; síndrome de la silla turca vacía; encefalitis; encefaloceles; angiomatosis encefalotrigeminal; epilepsia; parálisis de Erb; temblor esencial; enfermedad de Fabry; síndrome de Fahr; desmayo;

parálisis espástica familiar; convulsiones febriles; síndrome de Fisher; ataxia de Friedreich; demencia frontotemporal; enfermedad de Gaucher; síndrome de Gerstmann; arteritis de células gigantes; enfermedad de inclusión de células gigantes; leucodistrofia de células globoides; Síndorme de Guillain-Barré; mielopatía asociada a HTLV-1; enfermedad de Hallervorden-Spatz; lesión craneal; dolor de cabeza; espasmo hemifacial; paraplejía espástica hereditaria: heredopatía atáctica polineuritiforme; herpes zoster ótico; herpes zoster; síndrome de Hirayama; demencia y neuropatía asociadas al VIH (también manifestaciones neurológicas del SIDA); holoprosencefalia; enfermedad de Huntington y otras enfermedades repetidas por poliglutaminas; hidranencefalia: hidrocefalia; hipercortisolismo; hipoxia; encefalomielitis inmunomediada; miositis por cuerpos de inclusión; incontinencia pigmentaria; enfermedad infantil por almacenamiento de ácido fitánico; espasmos infantiles; miopatía inflamatoria; quiste intracraneal; hipertensión intracraneal; síndrome de Joubert; síndrome de Kearns-Sayre; enfermedad de Kennedy, síndrome de Kinsboume; síndrome de Klippel Feil; enfermedad de Krabbe; enfermedad de Kugelberg-Welander; kuru; enfermedad de Lafora; síndrome miasténico de Lambert-Eaton; síndrome de Landau-Kleffner; síndrome medular lateral (Wallenberg); dificultades de aprendizaje; enfermedad de Leigh; síndrome de Lennox-Gustaut; síndrome de Lesch-Nyhan; leucodistrofia; demencia con cuerpos de Lewy; Lisencefalia; síndrome de enclaustramiento; enfermedad de Lou Gehrig (es decir, enfermedad de la neurona motora o esclerosis lateral amiotrófica); enfermedad del disco lumbar; secuelas neurológicas de la enfermedad de Lyme; enfermedad de Machado-Joseph; macrencefalia; megalencefalia; síndrome de Melkersson-Rosenthal; enfermedad de Meniere; meningitis; enfermedad de Menkes; leucodistrofia metacromática; microcefalia; migraña; síndrome de Miller Fisher; mini accidentes cerebrovasculares; miopatías mitocondriales; síndrome de Mobius; amiotrofia monomélica; enfermedad de la neuronas motoras; enfermedad de Moyamoya; mucopolisacaridosis; demencia multiinfarto; neuropatía motora multifocal; esclerosis múltiple y otros trastornos desmielinizantes; atrofia sistémica múltiple con hipotensión postural; distrofia muscular; miastenia gravis; esclerosis difusa mielmociástica; encefalopatía mioclónica de lactantes; mioclono; miopatía; miotonía congénita; narcolepsia: neurofibromatosis; síndrome neuroléptico maligno; manifestaciones neurológicas del SIDA; secuelas neurológicas del lupus; neuromiotonía; lipofuscinosis ceroide neuronal; trastornos de la migración neuronal; enfermedad de Niemann-Pick; síndrome de O'Sullivan-McLeod; neuralgia occipital; secuencia

oculta de disrafismo espinal; síndrome de Ohtahara; atrofia olivopontocerebelosa; opsoclono mioclono; neuritis óptica; hipotensión ortostática; síndrome de uso excesivo; parestesia; enfermedad o trastorno neurodegenerativo (enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia, esclerosis múltiple y otras enfermedades y trastornos asociados con la muerte de células neuronales); paramiotonía congénita; enfermedades paraneoplásicas; ataques paroxísticos; síndrome de Parry Romberg; enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher; parálisis periódicas; neuropatía periférica; neuropatía dolorosa y dolor neuropático; estado vegetativo persistente; trastornos profundos del desarrollo; reflejo fótico del estornudo; enfermedad por almacenamiento de ácido fitánico; enfermedad de Pick; nervio pinzado; porencefalia; síndrome pospolio; neuralgia postherpética; encefalomielitis posinfecciosa; hipotensión postural; síndrome de Prader-Willi; esclerosis lateral primaria; enfermedades priónicas; atrofia hemifacial progresiva; leucoencefalopatía multifocal progresiva; poliodistrofia esclerosante progresiva; parálisis supranuclear progresiva; síndrome de Ramsay-Hunt (tipos I y I1); encefalitis de Rasmussen: síndrome de distrofia simpática refleja; enfermedad de Refsum; trastornos por movimientos repetitivos, lesiones por estrés repetitivo; síndrome de piernas inquietas; mielopatía asociada a retrovirus; síndrome de Rett; Síndrome de Reye; Danza de San Vito; enfermedad de Sandhoff; enfermedad de Schilder; esquizencefalia; displasia septoóptica: síndrome del bebé sacudido: culebrilla: síndrome de Shy-Drager; Síndrome de Sjogren; síndrome de Soto; espasticidad; espina bífida; lesión de la médula espinal; atrofia muscular en la columna; Síndrome de la persona rígida; accidente cerebrovascular; síndrome de Sturge-Weber; panencefalitis esclerosante subaguda; encefalopatía arteriosclerótica subcortical; corea de Sydenham; síncope; siringomielia; discinesia tardía; enfermedad de Tay-Sachs; arteritis temporal; síndrome de médula espinal anclada; enfermedad de Thomsen; síndrome de la salida torácica; Tic Douloureux; parálisis de Todd; síndrome de Tourette; ataque isquémico transitorio; encefalopatías espongiformes transmisibles; mielitis transversa; lesión cerebral traumática; temblor, neuralgia del trigémino; paraparesia espástica tropical: esclerosis tuberosa; demencia vascular (demencia multiinfarto); vasculitis incluyendo arteritis temporal; enfermedad de von Hippel-Liodau; síndrome de Wallenberg; enfermedad de Werdnig-Hoffman; síndrome de West; síndrome de Williams; enfermedad de Wildoris; y el síndrome de Zellweger.

En algunas modalidades, la enfermedad neurológica o trastorno neurológico es

enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, enfermedad de Alzheimer asociada con síndrome de Down, enfermedad de Parkinson, ELA, demencia, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, esclerosis lateral proximal, accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular o deterioro cognitivo leve.

En algunas modalidades, la demencia puede ser demencia de Alzheimer, demencia cerebrovascular, demencia debida a lesión en la cabeza, demencia multiinfarto, demencia mixta o alcohólica de la enfermedad de Alzheimer y demencia multiinfarto.

La capacidad de los compuestos de prueba para actuar como inhibidores de DYRK1A puede demostrarse mediante ensayos conocidos en la técnica. La actividad de los compuestos y composiciones proporcionados en este documento como inhibidores de DYRK1A se puede ensayar *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos in vitro incluyen ensayos que determinan la inhibición de la cinasa. Ensayos in vitro alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a la proteína cinasa y pueden medirse marcando con radio el compuesto antes de la unión, aislando el complejo compuesto/cinasa y determinando la cantidad de marcador de radio unido, o realizando un experimento de competencia en el que se incuban nuevos compuestos con la cinasa unida a radioligandos conocidos.

La potencia de un inhibidor de DYRK1A tal como se proporciona en este documento se puede determinar mediante los valores de EC_{50} o IC_{50}. Un compuesto con un valor de IC_{50} o IC_{50} más bajo, determinado en condiciones sustancialmente similares, es un inhibidor más potente en relación con un compuesto con un valor de más alto de EC_{50} o IC_{50}. En algunas modalidades, las condiciones sustancialmente similares comprenden determinar un nivel de fosforilación dependiente de DYRK1A, *in vitro* o *in vivo* (por ejemplo, en células neurales, tales como neuronas, astrocitos, oligodendrocitos, microglía, células ependimarias, células de Schwann y células satélite, que expresan un DYRK1A en estado natural, un DYRK1A mutante o un fragmento de cualquiera de los mismos).

La potencia de un inhibidor de DYRK1A tal como se proporciona en este documento también se puede determinar mediante el valor de IC_{50}. Un compuesto con un valor de IC_{50} más bajo, determinado en condiciones sustancialmente similares, es un inhibidor más potente en relación con un compuesto con un valor de IC_{50} más alto. En algunas modalidades, las condiciones sustancialmente similares comprenden determinar un nivel de fosforilación dependiente de DYRK1A, *in vitro* o *in vivo* (por ejemplo, en células neurales, tales como

neuronas, astrocitos, oligodendrocitos, microglía, células ependimarias, células de Schwann y células satélite, que expresan un DYRK1A en estado natural, un DYRK1A mutante o un fragmento de cualquiera de los mismos).

Tal como se usan en la presente, los términos “tratar” o “tratamiento” se refieren a medidas terapéuticas o paliativas. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, entre otros, alivio, total o parcial, de los síntomas asociados con una enfermedad o trastorno o afección, disminución de la extensión de la enfermedad, estado estabilizado (es decir, sin empeoramiento) del estado de la enfermedad, retraso o desaceleración de la evolución de la enfermedad, mejora o atenuación del estado de la enfermedad (por ejemplo, uno o más síntomas de la enfermedad) y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. El “tratamiento” también puede significar extender la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada de no recibirse el tratamiento.

Como se usa en este documento, los términos "sujeto", "individuo" o "paciente", se utilizan de forma indistinta, se refieren a cualquier animal, incluidos mamíferos como ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos, primates y humanos. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el sujeto ha experimentado y/o presentado al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno a tratar y/o prevenir.

En algunas modalidades, se ha identificado o diagnosticado que el sujeto tiene un trastorno neurológico con una desregulación de un gen *DYRK1A*, una proteína DYRK1A, o expresión o actividad, o nivel de cualquiera de estos (un trastorno neurológico asociado a DYRK1A), (por ejemplo, según se determina mediante un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). El sujeto puede ser un sujeto cuyos tumores tienen una desregulación de un gen *DYRK1A*, una proteína DYRK1A, o expresión o actividad, o un nivel de estos (por ejemplo, identificado como positivo usando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, se sospecha que el sujeto tiene un trastorno neurológico asociado a DYRK1A. En algunas modalidades, el sujeto tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene un trastorno neurológico que tiene una desregulación de un gen *DYRK1A*, una proteína DYRK1A, o expresión o actividad, o nivel de cualquiera de estos (y opcionalmente el historial clínico indica que el sujeto debe ser tratado con cualquiera de las composiciones proporcionadas en este

documento).

En determinadas modalidades, los compuestos de Fórmula (I), (II) o (III), o las sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, son útiles para prevenir trastornos neurológicos como se definen en este documento (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer). El término "prevenir" como se usa en este documento significa retrasar la aparición, recurrencia o propagación, total o parcial, de la enfermedad o afección como se describe en este documento, o un síntoma de esta.

El término "trastorno neurológico asociado a DYRK1A" como se usa en este documento se refiere a trastornos asociados con o que tienen una desregulación de un gen *DYRK1A*, una proteína DYRK1A, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera (por ejemplo, uno o más) de estos (por ejemplo, cualquiera de los tipos de desregulación de un gen *DYRK1A*, o una proteína DYRK1A, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos descritos en este documento). Los ejemplos no limitantes de una enfermedad o trastorno asociado a DYRK1A incluyen, por ejemplo, síndrome de Down, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Alzheimer asociada con el síndrome de Down.

La frase “desregulación de un gen *DYRK1A* , una proteína DYRK1A, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de los mismos” se refiere a una duplicación (o multiplicación) de un gen que resulta en un mayor nivel de DYRK1A en una célula, o una mutación en una secuencia reguladora (p. ej., un promotor y/o potenciador) que da como resultado un nivel aumentado de DYRK1A en una célula), o una expresión aumentada (p. ej., niveles aumentados) de un DYRK1A en estado natural en una célula de mamífero debido a una señalización celular aberrante y/o señalización autocrina/paracrina desregulada (por ejemplo, en comparación con una célula de control que carece de la señalización aberrante).

Algunas modalidades proporcionan un método para tratar un trastorno neurológico en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, el método para tratar un trastorno neurológico en un sujeto que lo necesita, comprende (a) determinar que el trastorno neurológico está asociado con una

desregulación de un gen *DYRK1A*, una proteína DYRK1A, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

Algunas modalidades proporcionan un método para tratar un trastorno neurológico asociado a DYRK1A en un sujeto, donde el método comprende administrar a un sujeto identificado o diagnosticado con un trastorno neurológico asociado a DYRK1A una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, el método para tratar un trastorno neurológico asociado a DYRK1A en un sujeto, comprende:

(a) determinar que el trastorno neurológico en el sujeto es un trastorno neurológico asociado a DYRK1A; y

(b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

Algunas modalidades proporcionan un método para tratar a un sujeto, donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, a un sujeto que tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene una desregulación de un gen *DYRK1A* , una proteína DYRK1A, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos.

En algunas modalidades, el método comprende la etapa de determinar que el trastorno neurológico en el sujeto es un trastorno neurológico asociado a DYRK1A e incluye realizar un ensayo para detectar la desregulación en un *gen DYRK1A*, una proteína DYRK1A, o la expresión o actividad o nivel de cualquier del mismo en una muestra del sujeto.

Algunas modalidades proporcionan un método para tratar un trastorno neurológico en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende (a) determinar que el trastorno neurológico está asociado con el síndrome de Down; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, el paso de determinar que el trastorno neurológico en el sujeto está asociado con el síndrome de Down incluye realizar un ensayo en una muestra del sujeto.

En algunas modalidades, el método comprende además obtener una muestra del sujeto. En algunas modalidades, la muestra es muestra de sangre. En algunas modalidades, la muestra es una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR).

En algunas modalidades, el ensayo se selecciona del grupo que consiste en secuenciación, inmunohistoquímica, ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas e hibridación fluorescente in situ (FISH).

En algunas modalidades, el FISH es un análisis FISH separado. En algunas modalidades, la secuenciación es pirosecuenciación o secuenciación de última generación.

En algunas modalidades, el trastorno neurológico asociado a DYRK1A se selecciona del grupo que consiste en síndrome de Down, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Alzheimer asociada con el síndrome de Down. En algunas modalidades, el trastorno neurológico asociado a DYRK1A es la enfermedad de Alzheimer asociada con el síndrome de Down.

En algunas modalidades, el método comprende además administrar al sujeto una terapia o agente terapéutico adicional como se describe en el presente documento.

Algunas modalidades proporcionan un método para inhibir modular DYRK1A en una célula de mamífero, donde el método comprende poner en contacto la célula de mamífero con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, el contacto ocurre *in vivo*. En algunas modalidades, el contacto ocurre *in vitro*. En algunas modalidades, la célula de mamífero es una célula neural de mamífero. En algunas modalidades, la célula neural de mamífero es una célula neural de

mamífero asociada a DYRK1A. En algunas modalidades, la célula tiene una desregulación de un *gen DYRK1A*, una proteína DYRK1A, o la expresión, actividad o nivel de cualquiera de los mismos. En algunas modalidades, la célula tiene una anomalía cromosómica asociada con el síndrome de Down.

Secuencia ilustrativa de quinasa 1A regulada por fosforilación de tirosina de especificidad dual humana (entrada UniProtKB Q13627) (SEQ ID NO: 1)

MHTGGETSAC KPSSVRLAPS FSFHAAGLQM AGQMPHSHQY SDRRQPNISD QQVSALSYSD QIQQPLTNQV MPDIVMLQRR MPQTFRDPAT APLRKLSVDL IKTYKHINEV YYAKKKRRHQ QGQGDDSSHK KERKVYNDGY DDDNYDYIVK NGEKWMDRYE IDSLIGKGSF GQVVKAYDRV EQEWVAIKII KNKKAFLNQA QIEVRLLELM NKHDTEMKYY IVHLKRHFMF RNHLCLVFEM LSYNLYDLLR NTNFRGVSLN LTRKFAQQMC TALLFLATPE LSIIHCDLKP ENILLCNPKR SAIKIVDFGS SCQLGQRIYQ YIQSRFYRSP EVLLGMPYDL AIDMWSLGCI LVEMHTGEPL FSGANEVDQM NKIVEVLGIP PAHILDQAPK ARKFFEKLPD GTWNLKKTKD GKREYKPPGT RKLHNILGVE TGGPGGRRAG ESGHTVADYL KFKDLILRML DYDPKTRIQP YYALQHSFFK KTADEGTNTS NSVSTSPAME QSQSSGTTSS TSSSSGGSSG TSNSGRARSD PTHQHRHSGG HFTAAVQAMD CETHSPQVRQ QFPAPLGWSG TEAPTQVTVE THPVQETTFH VAPQQNALHH HHGNSSHHHH HHHHHHHHHG QQALGNRTRP RVYNSPTNSS STQDSMEVGH SHHSMTSLSS STTSSSTSSS STGNQGNQAY QNRPVAANTL DFGQNGAMDV NLTVYSNPRQ ETGIAGHPTY QFSANTGPAH YMTEGHLTMR QGADREESPM TGVCVQQSPV ASS

En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, son útiles para tratar un trastorno neurológico que se ha identificado como asociado con la desregulación de DYRK1A. Por consiguiente, en la presente se proporcionan métodos para tratar a un sujeto diagnosticado con (o identificado con) un trastorno neurológico que incluye administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

También se proporcionan en la presente métodos para tratar a un sujeto identificado o diagnosticado con un trastorno neurológico asociado a DYRK1A que incluyen administrarle al

sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, o una composición farmacéutica de este. En algunas modalidades, el sujeto al que se le ha identificado o diagnosticado que tiene un trastorno neurológico asociado a DYRK1A mediante el uso de una prueba o ensayo aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA, para identificar la desregulación de un gen *DYRK1A*, una proteína DYRK1A o expresión o actividad de cualquiera de estos, en un sujeto o una muestra biológica (p. ej., sangre y/o LCR) del sujeto o al realizar cualquiera de los ejemplos no taxativos de ensayos descritos en la presente. En algunas modalidades, la prueba o ensayo se proporciona como un kit. En algunas modalidades, el trastorno neurológico es un trastorno neurológico asociado a DYRK1A.

El término "agencia reguladora" se refiere a la agencia de un país para la aprobación del uso médico de agentes farmacéuticos en el país. Por ejemplo, un ejemplo no limitativo de agencia reguladora es la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA).

También se proporciona un método para inhibir la actividad de DYRK1A en una célula, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, el contacto es in vitro. En algunas modalidades, el contacto es in vivo. En algunas modalidades, poner en contacto es in vivo, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, a un sujeto que tiene una célula que tiene actividad DYRK1A aberrante. En algunas modalidades, la célula es una célula neural. En algunas modalidades, la célula neural es una célula neural asociada a DYRK1A.

Tal como se usa en la presente, la expresión “poner en contacto” se refiere a unir los restos indicados en un sistema in vitro o un sistema in vivo. Por ejemplo, “poner en contacto” una proteína DYRK1A con un compuesto proporcionado en la presente incluye la administración de un compuesto proporcionado en la presente a un individuo o sujeto, tal como un ser humano, con una proteína DYRK1A, así como, por ejemplo, la introducción de un compuesto proporcionado en la presente en una muestra que contenga una preparación purificada o celular con la proteína DYRK1A.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un sujeto que necesita dicho tratamiento, es suficiente para (i)

tratar una enfermedad o trastorno asociado a la proteína DYRK1A , (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno en particular o (iii) retrasar la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno en particular descritos en este documento. La cantidad de un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la condición de la enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del sujeto que necesita tratamiento, pero, no obstante, puede ser determinada de forma rutinaria por un experto en la técnica.

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de Fórmula (I), (II) y (III), incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas como se describe en el presente documento.

Combinaciones

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el compuesto de Fórmula (I), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, se administra en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional seleccionado de una o más terapias o agentes terapéuticos adicionales.

En algunas modalidades, los métodos descritos en el presente documento comprenden además administrar una o más terapias adicionales seleccionadas entre antipsicóticos típicos, antipsicóticos atípicos, antidepresivos, terapia electroconvulsiva, estimulación magnética transcraneal, benzodiazepinas, estabilizadores del estado de ánimo, inhibidores de la colinesterasa, memantina, AINE, analgésicos, ansiolíticos, gabapentina y pregabalina.

En algunas modalidades, los métodos descritos en el presente documento comprenden además proporcionar terapia cognitivo-conductual al sujeto.

En algunas modalidades, una o más terapias adicionales son un tratamiento estándar de atención para el dolor neuropático. En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales es un tratamiento estándar de atención para la enfermedad de Alzheimer. En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales son un tratamiento estándar de atención para la enfermedad de Alzheimer asociada con el síndrome de Down.

En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales es un antipsicótico típico. Los antipsicóticos típicos representativos incluyen, entre otros, clorpromazina, clorprotixeno, levomepromazina, mesoridazina, periciazina, promazina, loxapina, molindona, perfenazina, tiotixeno, droperidol, flupentixol, flufenazina, haloperidol, pimozida, proclorperazina, tioproperazina, trifluoperazina y zuclopentixol.

En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales es un antipsicótico típico. Los antipsicóticos atípicos representativos incluyen, entre otros, aripiprazol, risperidona, olanzapina, quetiapina, asenapina, paliperidona, ziprasidona o lurasidona.

En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales es un antidepresivo. En algunas modalidades, el antidepresivo es un antidepresivo atípico, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y norepinefrina, un inhibidor de la monoaminooxidasa, un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina o un antidepresivo tricíclico.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y la una o más terapias adicionales se administran como dosis separadas secuencialmente en cualquier orden. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y la una o más terapias adicionales se administran como forma de dosificación unitaria.

En algunas modalidades, el antidepresivo es un antidepresivo atípico. Los antidepresivos atípicos representativos incluyen, entre otros, mirtazapina, mianserina, bupropión, trazodona, nefazodona, tianeptina, opipramol, agomelatina, vilazodona y vortioxetina.

En algunas modalidades, el antidepresivo es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina representativos incluyen, entre otros, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina.

En algunas modalidades, el antidepresivo es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y norepinefrina. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina representativos incluyen, entre otros, atomoxetina, desvenlafaxina, duloxetina, levomilnacipran, milnacipran, sibutramina, tramadol y venlafaxina.

En algunas modalidades, el antidepresivo es un inhibidor de la monoaminooxidasa. Los inhibidores de la monoaminooxidasa representativos incluyen, entre otros, moclobemida,

rasagilina, selegilina o safinamida.

En algunas modalidades, el antidepresivo es un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina. Los inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina representativos incluyen, entre otros, reboxetina.

En algunas modalidades, el antidepresivo es un antidepresivo tricíclico. Los antidepresivos tricíclicos representativos incluyen, entre otros, amineptina, amitriptilina, amoxapina, butriptilina, clomipramina, desipramina, dibencepina, dosulepina, doxepina, imipramina, iprindole, lofepramina, maprotilina, norclomipramina, northiaden, nortriptilina, pipramol, protriptilina, tianeptina y trimipramina.

En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales es una benzodiazepina. Las benzodiazepinas representativas incluyen, entre otras, alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam.

En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales es un estabilizador del estado de ánimo. Los estabilizadores del estado de ánimo representativos incluyen, entre otros, litio, ácido valproico, lamotrigina o carbamazepina. En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales es terapia electroconvulsiva o estimulación magnética transcraneal.

En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales es sertralina. En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales es venlafaxina.

En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales es un inhibidor de la colinesterasa. Los inhibidores de la colinesterasa representativos incluyen, entre otros, donepezilo, galantamina y rivastigmina.

En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales es memantina.

En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales es un AINE. Los AINE representativos incluyen, entre otros, clonixina, licofelona, salicilatos (como aspirina y diflunisal), derivados del ácido propiónico (como ibuprofeno, dexibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, flurbiprofeno y oxaprozina), derivados del ácido acético (como indometacina, tolmetina, sulindac, etodolaco, ketorolaco, diclofenaco, aceclofenaco y bromfenaco) e inhibidores de la COX-2 (como celecoxib).

En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales es un analgésico. Los analgésicos representativos incluyen, entre otros, nefopam, flupiritina, ziconotida, acetaminofén

y opioides (tales como morfina, oxicodona, metadona, codeína, fentanilo, hidrocodona y tramadol).

En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales es un ansiolítico. Los ansiolíticos representativos incluyen, entre otros, alnespirona, adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido, ciprazepam, diazepam, difenhidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, tracazolato, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam y zolazepam.

En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales es gabapentina o pregabalina.

En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales es una terapia adicional. En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales son dos, tres o cuatro terapias adicionales.

Algunas modalidades proporcionan un método para tratar un trastorno neurológico, que comprende administrar un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y una o más terapias adicionales seleccionadas de antipsicóticos típicos, antipsicóticos atípicos, antidepresivos, terapia electroconvulsiva, estimulación magnética transcraneal, benzodiacepinas, estabilizadores del estado de ánimo, inhibidores de la colinesterasa, memantina, AINE, analgésicos, ansiolíticos, gabapentina y pregabalina, a un sujeto que los necesite.

En algunas modalidades, al sujeto se le administraban una o más terapias adicionales antes del inicio del tratamiento con un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, al sujeto se le estaban administrando una o más terapias adicionales antes del inicio del tratamiento con un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, pero después del tratamiento con un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, durante un período de tiempo, al sujeto ya no se le administran la una o más terapias adicionales. En algunas modalidades, de este párrafo, el período de tiempo es de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 1 año, por ejemplo, de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 5

meses, de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 8 meses, de aproximadamente 7 meses a aproximadamente 1 año, aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 7 meses, aproximadamente 8 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 10 meses, aproximadamente 11 meses, aproximadamente 12 meses, o cualquier valor en entre estos. En algunas modalidades, la cantidad de una o más terapias adicionales se reduce durante el período de tiempo, hasta cero al final del período de tiempo.

En algunas modalidades, al sujeto se le han administrado previamente una o más terapias adicionales seleccionadas entre antipsicóticos típicos, antipsicóticos atípicos, antidepresivos, terapia electroconvulsiva, estimulación magnética transcraneal, benzodiazepinas, estabilizadores del estado de ánimo, inhibidores de la colinesterasa, memantina, AINE, analgésicos, ansiolíticos, gabapentina, y pregabalina; en donde el sujeto no respondió a la una o más terapias anteriores.

En algunas modalidades, al sujeto se le ha administrado previamente un tratamiento estándar de atención para el dolor neuropático y el sujeto no respondió a la terapia anterior. En algunas modalidades, al sujeto se le ha administrado previamente un tratamiento estándar de atención para la enfermedad de Alzheimer y el sujeto no respondió a la terapia anterior. En algunas modalidades, al sujeto se le ha administrado previamente un tratamiento estándar de atención para la enfermedad de Alzheimer asociada con el síndrome de Down y el sujeto no respondió a la terapia anterior.

En algunas modalidades, al sujeto se le han administrado previamente una o más terapias adicionales seleccionadas entre antipsicóticos típicos, antipsicóticos atípicos, antidepresivos, terapia electroconvulsiva, estimulación magnética transcraneal, benzodiazepinas, estabilizadores del estado de ánimo, inhibidores de la colinesterasa, memantina, AINE, analgésicos, ansiolíticos, gabapentina, y pregabalina; y no respondió a la terapia anterior.

En algunas modalidades, al sujeto se le han administrado previamente uno o más antipsicóticos típicos tales como clorpromazina, clorprotixeno, levomepromazina, mesoridazina, periciazina, promazina, loxapina, molindona, perfenazina, tiotixeno, droperidol, flupentixol, flufenazina, haloperidol, pimozida, proclorperazina, tioproperazina, trifluoperazina y

zuclopentixol, y no respondió a la terapia anterior.

En algunas modalidades, al sujeto se le han administrado previamente uno o más antipsicóticos atípicos, tales como aripiprazol, risperidona, olanzapina, quetiapina, asenapina, paliperidona, ziprasidona o lurasidona, y no respondió a la terapia anterior.

En algunas modalidades, al sujeto se le han administrado previamente uno o más antidepresivos y no respondió a la terapia anterior. En algunas modalidades, el antidepresivo es un antidepresivo atípico, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y norepinefrina, un inhibidor de la monoaminooxidasa, un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina o un antidepresivo tricíclico y no respondió a la terapia anterior.

En algunas modalidades, al sujeto se le han administrado previamente uno o más antidepresivos atípicos, tales como mirtazapina, mianserina, bupropión, trazodona, nefazodona, tianeptina, opipramol, agomelatina, vilazodona y vortioxetina, y no respondió a la terapia anterior.

En algunas modalidades, al sujeto se le han administrado previamente uno o más inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, tales como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina, y no respondió a la terapia anterior.

En algunas modalidades, al sujeto se le han administrado previamente uno o más inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina, tales como atomoxetina, desvenlafaxina, duloxetina, levomilnacipran, milnacipran, sibutramina, tramadol y venlafaxina, y no respondió a la terapia anterior.

En algunas modalidades, al sujeto se le han administrado previamente uno o más inhibidores de la monoaminooxidasa, tales como moclobemida, rasagilina, selegilina o safinamida, y no respondió a la terapia anterior.

En algunas modalidades, al sujeto se le han administrado previamente uno o más inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina, como reboxetina, y no respondió a la terapia anterior.

En algunas modalidades, al sujeto se le han administrado previamente uno o más antidepresivos tricíclicos, tales como amineptina, amitriptilina, amoxapina, butriptilina, clomipramina, desipramina, dibencepina, dosulepina, doxepina, imipramina, iprindol, lofepramina, maprotilina, norclomipramina, northiaden, nortriptilina, pipramol, protriptilina,

tianeptina y trimipramina, y no respondió a la terapia anterior.

En algunas modalidades, al sujeto se le han administrado previamente una o más benzodiazepinas, tales como alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam, y no respondió a la terapia anterior.

En algunas modalidades, al sujeto se le han administrado previamente uno o más estabilizadores del estado de ánimo, como litio, ácido valproico, lamotrigina o carbamazepina, y no respondió a la terapia anterior.

En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales es terapia electroconvulsiva o estimulación magnética transcraneal, y no respondió a la terapia anterior.

En algunas modalidades, al sujeto se le ha administrado previamente sertralina y no respondió a la terapia anterior. En algunas modalidades, al sujeto se le han administrado previamente venlafaxina y no respondió a la terapia anterior.

En algunas modalidades, al sujeto se le han administrado previamente uno o más inhibidores de la colinesterasa, como donepezilo, galantamina o rivastigmina, y no respondió a la terapia anterior.

En algunas modalidades, al sujeto se le ha administrado previamente memantina y no respondió a la terapia anterior.

En algunas modalidades, al sujeto se le han administrado previamente uno o más AINE tales como clonixina, licofelone, aspirina, diflunisal, ibuprofeno, dexibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, indometacina, tolmetina, sulindaco, etodolaco, ketorolaco, diclofenaco, aceclofenaco, bromfenaco) o celecoxib, y no respondió a la terapia anterior.

En algunas modalidades, al sujeto se le han administrado previamente uno o más analgésicos tales como nefopam, flupiritina, ziconotida, paracetamol, morfina, oxicodona, metadona, codeína, fentanilo, hidrocodona o tramadol, y no respondió a la terapia anterior.

En algunas modalidades, al sujeto se le han administrado previamente uno o más ansiolíticos, tales como alnespirona, adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido, ciprazepam, diazepam, difenhidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam,

reclazepam, tracazolato, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam o zolazepam, y no respondió a la terapia anterior.

En algunas modalidades, al sujeto se le ha administrado previamente gabapentina o pregabalina y no respondió a la terapia anterior.

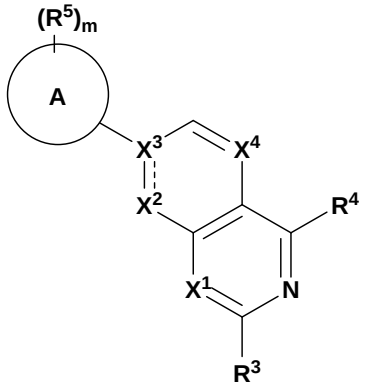
En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales administradas previamente al sujeto son 1-3 terapias adicionales. En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales previamente administradas al sujeto es una terapia adicional. En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales previamente administradas al sujeto son dos terapias adicionales. En algunas modalidades, la una o más terapias adicionales previamente administradas al sujeto son tres terapias adicionales.

Los sujetos que "no respondieron" a una terapia anterior incluyen sujetos en los que la terapia anterior carecía de eficacia clínica suficiente, sujetos que experimentaron un número y/o gravedad inaceptable de efectos secundarios debido a la terapia anterior (suficientes para requerir la interrupción del tratamiento), y sujetos que experimentaron ambos de los anteriores. Los efectos secundarios incluyen, entre otros, aumento de peso, aplanamiento del afecto, discinesia tardía, somnolencia, náuseas, vómitos, estreñimiento, sequedad de boca, inquietud, mareos, pérdida del deseo sexual, disfunción eréctil, insomnio y visión borrosa.

MODALIDADES

Modalidades ilustrativas de compuestos de Fórmula (I)

Modalidad 1: Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

cada línea discontinua representa un enlace simple o un enlace doble;

X^1 es CR^1 o N;

X^2 es CR^2, C(=O), o N;

X^3 es C o N; siempre que cuando X^2 sea C(=O), X^3 sea N;

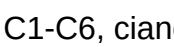
X^4 es CH o N;

El anillo A es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

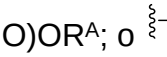
R^1 es hidrógeno, halógeno, ciano, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con -C(=O)alquilo C1-C6 o $-C(=O)OR^A$, alcoxi C1-C6, -C(=O)-heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, o $-OR^B$;

R^B es un heterociclilo de 3-6 miembros, un heteroarilo de 5-6 miembros, un arilo C6-C10 o un cicloalquilo C3-C6, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, ciano, hidroxi, -C(=O)OH, -C(=O)alquilo C1-C6, $–S(O_2)$-alquilo C1-C6 o $-NR^CR^D$ seleccionados independientemente;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, -C(=O)-heterociclilo de 3-6 miembros, -NH-cicloalquilo C3-C6-$C(=O)OR^A$, o -O-cicloalquilo C3-C6-$C(=O)OR^A$;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, ciano, cicloalquilo C3-C6, $-X-R^G$ o  ;

R^4 es hidrógeno o alquilo C1-C6;

R^5 es hidrógeno, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con heterociclilo de 3-6 miembros; $-X-R^E$; -cicloalquilo C3-C6-$C(=O)OR^A$; o  ; o

R^5 y el átomo de carbono y/o nitrógeno al que está unido, forma un enlace con un átomo de carbono o nitrógeno adyacente, reemplazando el átomo de hidrógeno en el átomo de carbono o nitrógeno adyacente, y juntos R^5 y los dos átomos de carbono y/o nitrógeno adyacentes en el Anillo A forman un (i) arilo C6-C10 opcionalmente sustituido con un heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente o -C(=O)OR'; (ii) un heterociclilo de 3-6 miembros; o un (iii) un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente o C(=O)OR', y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6;

R^E es un heterociclilo de 3-10 miembros, un heteroarilo de 5-6 miembros o un cicloalquilo C3-C6, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo C1-C6 seleccionado

independientemente opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6, NR^IR^J, o -C(=O)OH;

R^F es un heterociclilo de 3-6 miembros, un heteroarilo de 5-6 miembros o un cicloalquilo C3-C6, cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6; o un alquinilo C2-C6 opcionalmente sustituido con hidroxi;

R^G es un heterociclilo de 3-6 miembros o un cicloalquilo C3-C6, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente, -C(=O)alquilo C1-C6, -C(=O)OH o NR^CR^D;

R^H es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con hidroxi o heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6;

X es –NH–, –NH(C=O)–, –NHC(=O)O–, –O–, –(C=O) – o CH_2;

cada R^A, R^C, R^D, R^I y R^J se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C1-C6; y

m es 0, 1, o 2.

Modalidad 2: el compuesto de la Modalidad 1, en donde uno de X^1, X^2, X^3, X^4 es N, y cada uno de los restantes de X^1, X^2, X^3, X^4 se selecciona independientemente de C, C(=O), CH, CR^1 o CR^2.

Modalidad 3: el compuesto de la Modalidad 1 o 2, en donde X^1 es N; X^2 es CR^2; X^3 es C; y X^4 es CH.

Modalidad 4: el compuesto de la Modalidad 1 o 2, en donde X^2 es N; X^1 es CR^1; X^3 es C; y X^4 es CH.

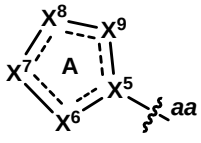
Modalidad 4: el compuesto de la Modalidad 1 o 2, en donde X^3 es N; X^1 es CR^1; X^2 es C(=O); y X^4 es CH.

Modalidad 6: el compuesto de la Modalidad 1 o 2, en donde X^4 es N; X^1 es CR^1; X^2 es CR^2; y X^3 es C.

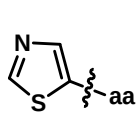
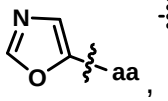
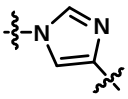
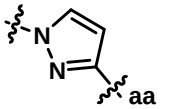
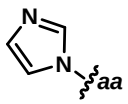
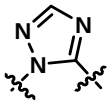
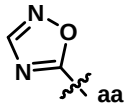
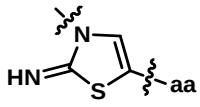
Modalidad 7: el compuesto de la Modalidad 1, en donde cada uno de X^1, X^2, X^3, X^4 se selecciona independientemente de C, C(=O), CH, CR^1 o CR^2.

Modalidad 8: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el anillo A es un heteroarilo de 5 miembros.

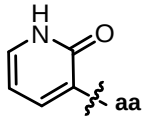
Modalidad 9: el compuesto de cualquiera de las modalidades 1-8, en donde el Anillo A

es  , en donde ***aa*** representa el punto de conexión a X^3, y cada enlace discontinuo es independientemente un enlace simple o doble, y cada uno de X^5, X^6, X^7, X^8 y X^9 se selecciona independientemente de C, (C=O), C=NH, CH, N, O o S.

Modalidad 10: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-9, en donde el Anillo A se selecciona del grupo que consiste en tiazolieno, oxazolieno, imidazolieno, pirazolieno, 1,2,4-triazolieno, 1,2,4-oxadiazolieno y 2-imina-tiazolileno.

Modalidad 11: el compuesto de cualquiera de las modalidades 1-9, en donde el Anillo A se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos R^5 y ***aa*** representa el punto de unión a X^3 y la otra línea ondulada representa el punto de conexión a R^5.

Modalidad 12: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-7, en donde el Anillo A es un heteroarilo de 6 miembros.

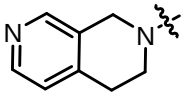
Modalidad 13: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-7 o 12, en donde el Anillo A es  , en donde **aa** representa el punto de unión a X^3.

Modalidad 14: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-13, en donde R^1 es hidrógeno.

Modalidad 15: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-13, en donde R^1 es ciano.

Modalidad 16: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-13, en donde R^1 es halo (por ejemplo, Cl o F).

Modalidad 17: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-13, en donde R^1 es heterociclilo de 3-10 miembros.

Modalidad 18: el compuesto de la Modalidad 17, en donde R^1 es  .

Modalidad 19: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-13, en donde R^1 es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con C(=O)alquilo C1-C6 o -C(=O)OR^A.

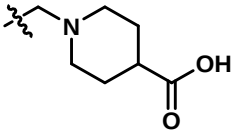
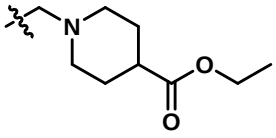
Modalidad 20: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-13 o 19, en donde R^1 es alquilo C1-C6 (por ejemplo, metilo).

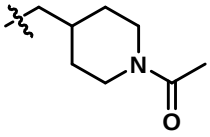
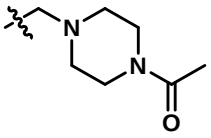
Modalidad 21: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-13 o 19, en donde R^1 es alquilo C1-C6 sustituido con heterociclilo de 3-6 miembros.

Modalidad 22: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-13 o 21, en donde R^1 es alquilo C1-C6 sustituido con heterociclilo de 3-6 miembros sustituido con C(=O)OR^A.

Modalidad 23: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-13 o 21, en donde R^1 es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con heterociclilo de 3-6 miembros sustituido con C(=O)alquilo C1-C6.

Modalidad 24: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 21-23, en donde el heterociclilo es piperidinileno, piperidinilo, piperizinileno o piperizinilo.

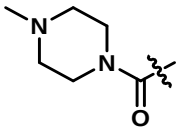
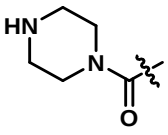
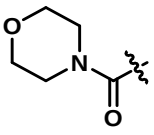
Modalidad 25: el compuesto de la Modalidad 22, donde R^1 es  o  en donde la línea ondulada representa el punto de unión a X^1.

Modalidad 26: el compuesto de la Modalidad 23, en donde R^1 es  o  en donde la línea ondulada representa el punto de unión a X^1.

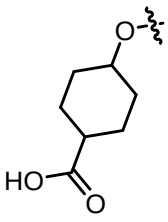
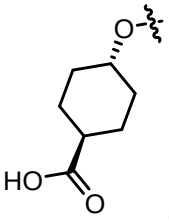
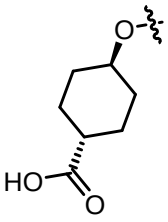
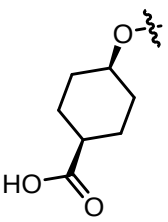
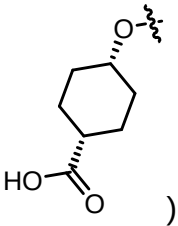
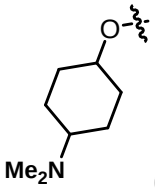
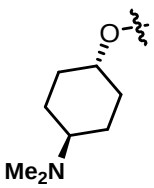
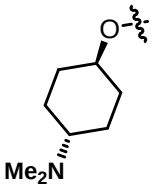
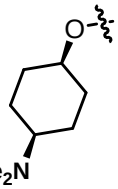
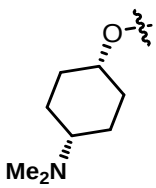
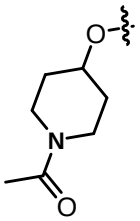
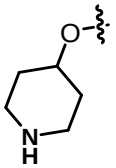
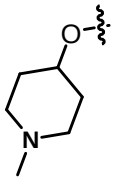
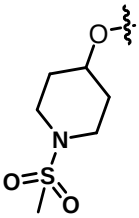
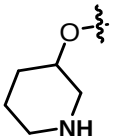
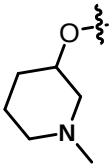
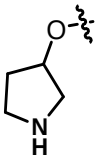
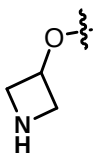
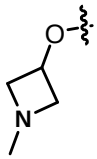
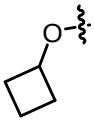
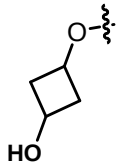
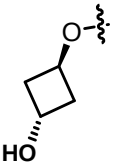
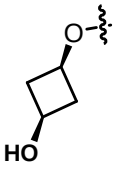
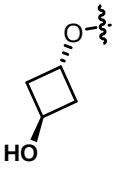
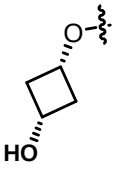
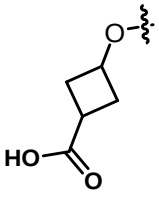
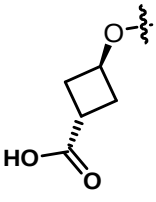
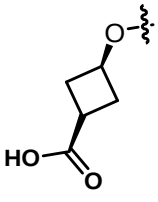
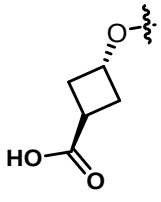
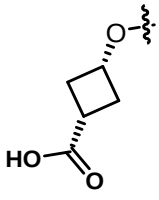
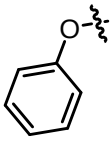
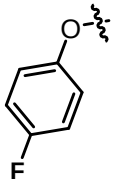
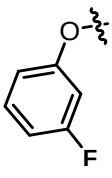
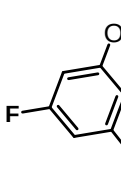
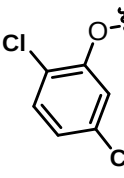
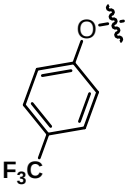
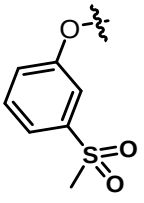
Modalidad 27: el compuesto de cualquiera de las modalidades 1-13, en donde R^1 es alcoxi C1-C6 (p. ej., metoxi).

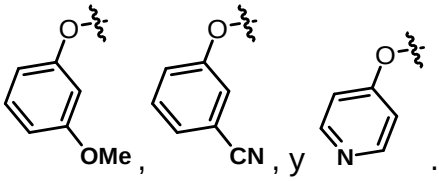
Modalidad 28: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-13, en donde R^1 es -

C(=O)-heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6.

Modalidad 29: el compuesto de la Modalidad 28, en donde R^1 es  ,  o  .

Modalidad 30: el compuesto de las Modalidades 1-13, en donde R^1 es-OR^B.

Modalidad 31: el compuesto Modalidad 30, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en  (p. ej.,  ,  ,  , o ),  (p. ej.,  ,  ,  , o ),  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  (p. ej.,  ,  ,  , o ),  (p. ej.,  ,  ,  o ),  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,



Modalidad 32: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-31, en donde R^2 es hidrógeno.

Modalidad 33: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-31, en donde R^2 es halógeno (por ejemplo, F, Cl).

Modalidad 34: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-31, en donde R^2 es alquilo C1-C6 (p. ej., metilo).

Modalidad 35: el compuesto de cualquiera de las modalidades 1-31, en donde R^2 es alcoxi C1-C6 (p. ej., metoxi, etoxi).

Modalidad 36: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-31, en donde R^2 es -C(=O)-heterociclilo de 3-6 miembros.

Modalidad 37. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-31, en donde R^2 es -NH-cicloalquilo C3-C6-C(=O)OR^A.

Modalidad 38: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-31, en donde R^2 es -O-cicloalquilo C3-C6-C(=O)OR^A.

Modalidad 39. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-38, en donde R^3 es hidrógeno.

Modalidad 40: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-38, en donde R^3 es halógeno (por ejemplo, F o Cl).

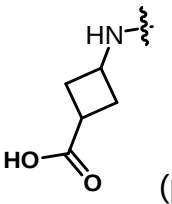
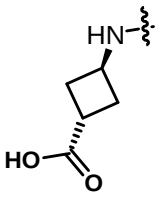
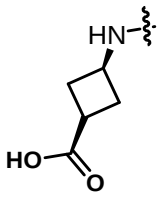
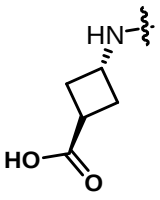
Modalidad 41: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-38, en donde R^3 es ciano.

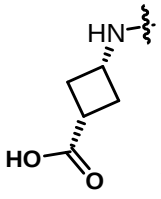
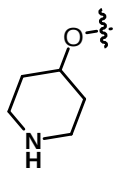
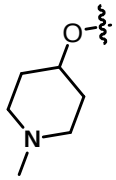
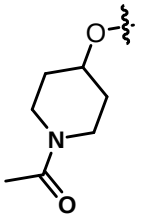
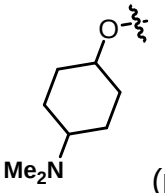
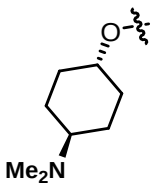
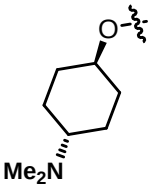
Modalidad 42: el compuesto de cualquiera de las modalidades 1-38, en donde R^3 es alquilo C1-C6 (p. ej., metilo, etilo).

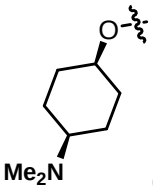
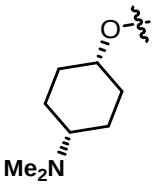
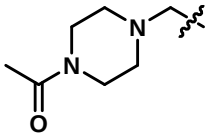
Modalidad 43: el compuesto de cualquiera de las modalidades 1-38, en donde R^3 es cicloalquilo C3-C6 (p. ej., ciclopropilo).

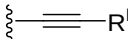
Modalidad 44: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-38, en donde R^3 es -X-R^G, en donde X es –NH–, –NHC(=O)O-, –O–, o CH_2.

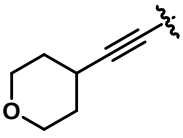
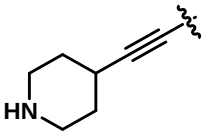
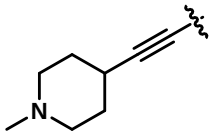
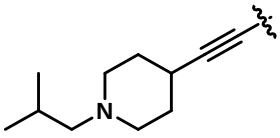
Modalidad 45: el compuesto de la Modalidad 44, en donde R^3 se selecciona de la lista

de estructuras que consisten en  (por ejemplo,  ,  , 

o ),  ,  ,  ,  (por ejemplo,  , 

 o ), o  .

Modalidad 46: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-38, en donde R^3 es  .

Modalidad 47: el compuesto de la Modalidad 46, en donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  y  .

Modalidad 48: el compuesto de cualquiera de las modalidades 1-47, en donde R^4 es hidrógeno.

Modalidad 49: el compuesto de cualquiera de las modalidades 1-47, en donde R^4 es alquilo C1-C6 (p. ej., metilo, etilo).

Modalidad 50: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-49, en donde m es 0.

Modalidad 51: el compuesto de cualquiera de las modalidades 1-49, en donde m es 1 o 2.

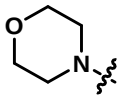
Modalidad 52: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-49 o 51, en donde m es 1.

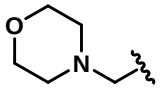
Modalidad 53: el compuesto de la modalidad 52, en donde R^5 es hidrógeno.

Modalidad 64: el compuesto de la Modalidad 52, en donde R^5 es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con heterociclilo de 3-6 miembros.

Modalidad 55: el compuesto de la Modalidad 54, en donde R^5 es alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo, etilo).

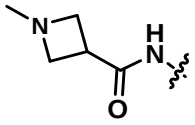
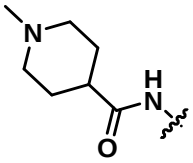
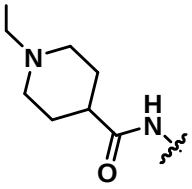
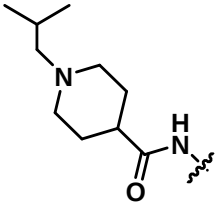
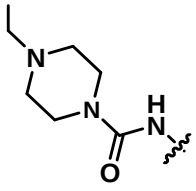
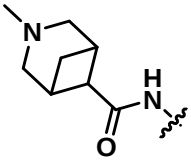
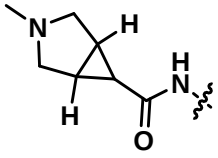
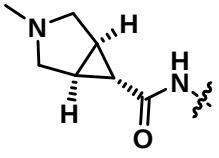
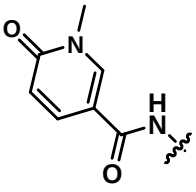
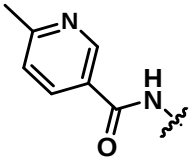
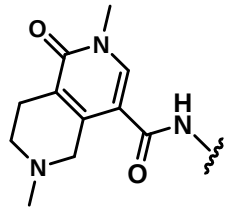
Modalidad 56: el compuesto de la Modalidad 54, en donde R^5 es alquilo C1-C6 sustituido con heterociclilo de 3-6 miembros.

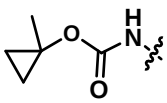
Modalidad 57: el compuesto 54, en donde el grupo heterociclilo es morfolinilo (por ejemplo,  , en donde la línea ondulada representa el punto de conexión con el grupo alquilo C1-C6).

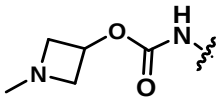
Modalidad 58: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 54, 56 o 57, en donde R^5 es  .

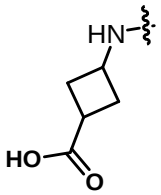
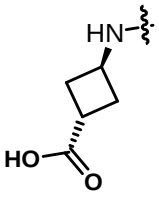
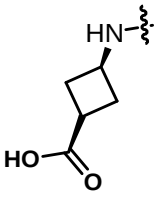
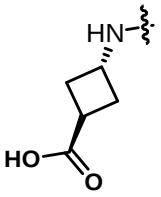
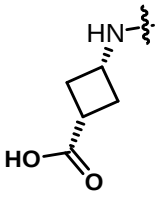
Modalidad 59: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-49, 51 o 52, en donde R^5 es -X-R^E.

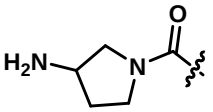
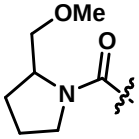
Modalidad 60: el compuesto de la Modalidad 59, en donde R^5 es -(NH)(C=O)R^E, -(NH)(C=O)O-R^E, -NH-R^E, o -(C=O)R^E-.

Modalidad 61: el compuesto de la Modalidad 59 o 60, en donde R^5 se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  (por ejemplo, ),  ,  ,  .

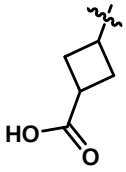
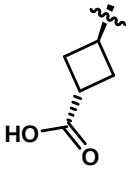
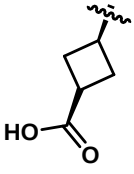
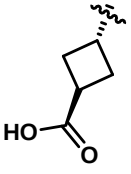
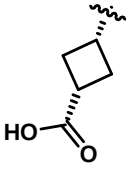
Modalidad 62: el compuesto de la Modalidad 59 o 60, en donde R^5 es  o

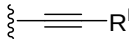

.

Modalidad 63: el compuesto de la Modalidad 59 o 60, en donde R^5 es  (p. ej.,  ,  ,  o ).

Modalidad 64: el compuesto de la modalidad 59 o 60, en donde R^5 es  o  .

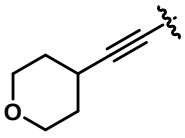
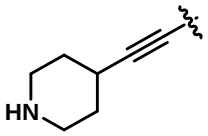
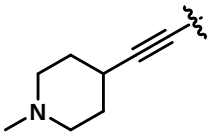
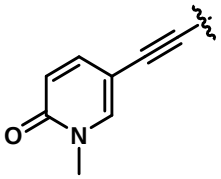
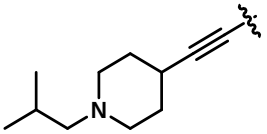
Modalidad 65: el compuesto de la Modalidad 1-49, 51 o 52, en donde R^5 es -cicloalquilo C3-C6-C(=O)OR^A.

Modalidad 66: el compuesto de la Modalidad 65, en donde R^5 es  (p. ej.,  ,  ,  o ).

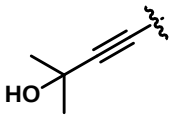
Modalidad 67: el compuesto de cualquiera de las modalidades 1-49, 51 o 52, en donde R^5 es  .

Modalidad 68: el compuesto de la Modalidad 67, en donde R^F es un heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con alquinilo C2-C6.

Modalidad 69: el compuesto de la Modalidad 67 o 68, en donde R^5 se selecciona del

grupo que consiste en  ,  ,  ,  o  .

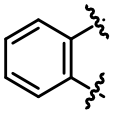
Modalidad 70: el compuesto de la Modalidad 67, en donde R^F es alquinilo C2-C6 opcionalmente sustituido con hidroxi.

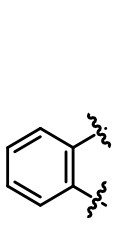
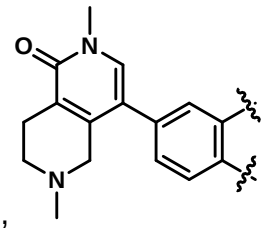
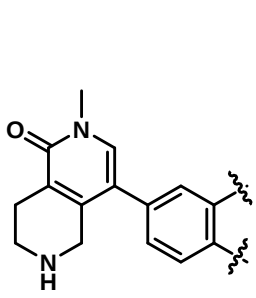
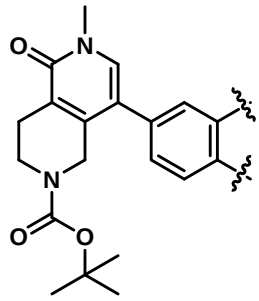
Modalidad 71: el compuesto de la Modalidad 67 o 70, en donde R^5 es  .

Modalidad 72: El compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-49, 51 o 52, en donde R^5 y el átomo de carbono y/o nitrógeno al que está unido, forma un enlace con un átomo de carbono o nitrógeno adyacente, reemplazando el átomo de hidrógeno en el átomo de carbono o nitrógeno adyacente, y juntos R^5 y los dos átomos de carbono y/o nitrógeno adyacentes en el Anillo A forman un (i) arilo C6-C10 opcionalmente sustituido con un heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente o -C(=O)OR'; (ii) un heterociclilo de 3-6 miembros; o un (iii) un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente o C(=O)OR', y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6;

Modalidad 73: el compuesto de la Modalidad 72, en donde R^5 y el átomo de carbono y/o nitrógeno al que está unido forma un enlace con un átomo de carbono o nitrógeno adyacente, reemplazando el átomo de hidrógeno en el átomo de carbono o nitrógeno adyacente, y juntos R^5 y los dos átomos de carbono y/o nitrógeno adyacentes en el Anillo A forman un arilo C6-C10 (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con un heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente o -C(=O)OR'.

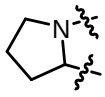
Modalidad 74: el compuesto de la Modalidad 72 o 73, en donde R^5 y el átomo de carbono y/o nitrógeno al que está unido forma un enlace con un átomo de carbono o nitrógeno adyacente, reemplazando el átomo de hidrógeno en el átomo de carbono o nitrógeno

adyacente, y juntos R^5 y los dos átomos de carbono y/o nitrógeno adyacentes en el Anillo A forman un anillo fenilo (por ejemplo,  , en donde las líneas onduladas representan el punto de unión al anillo A), que está además opcionalmente sustituido con un heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente o -C(=O)OR'.

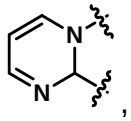
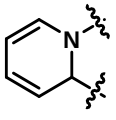
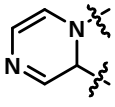
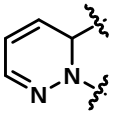
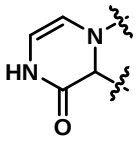
Modalidad 75: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 72-74, en donde R^5 y el átomo de carbono y/o nitrógeno al que está unido forma un enlace con un átomo de carbono o nitrógeno adyacente, reemplazando el átomo de hidrógeno en el átomo de carbono o nitrógeno adyacente, y juntos R^5 y los dos átomos de carbono y/o nitrógeno adyacentes en el Anillo A forman una estructura seleccionada de un grupo que consiste en  ,  ,  o  , en donde las líneas onduladas representan los puntos de unión al Anillo A.

Modalidad 76: el compuesto de la Modalidad 72, en donde R^5 y el átomo de carbono y/o nitrógeno al que está unido forma un enlace con un átomo de carbono o nitrógeno adyacente, reemplazando el átomo de hidrógeno en el átomo de carbono o nitrógeno adyacente, y juntos R^5 y los dos átomos de carbono y/o nitrógeno adyacentes en el Anillo A forman un heterociclilo de 3-6 miembros.

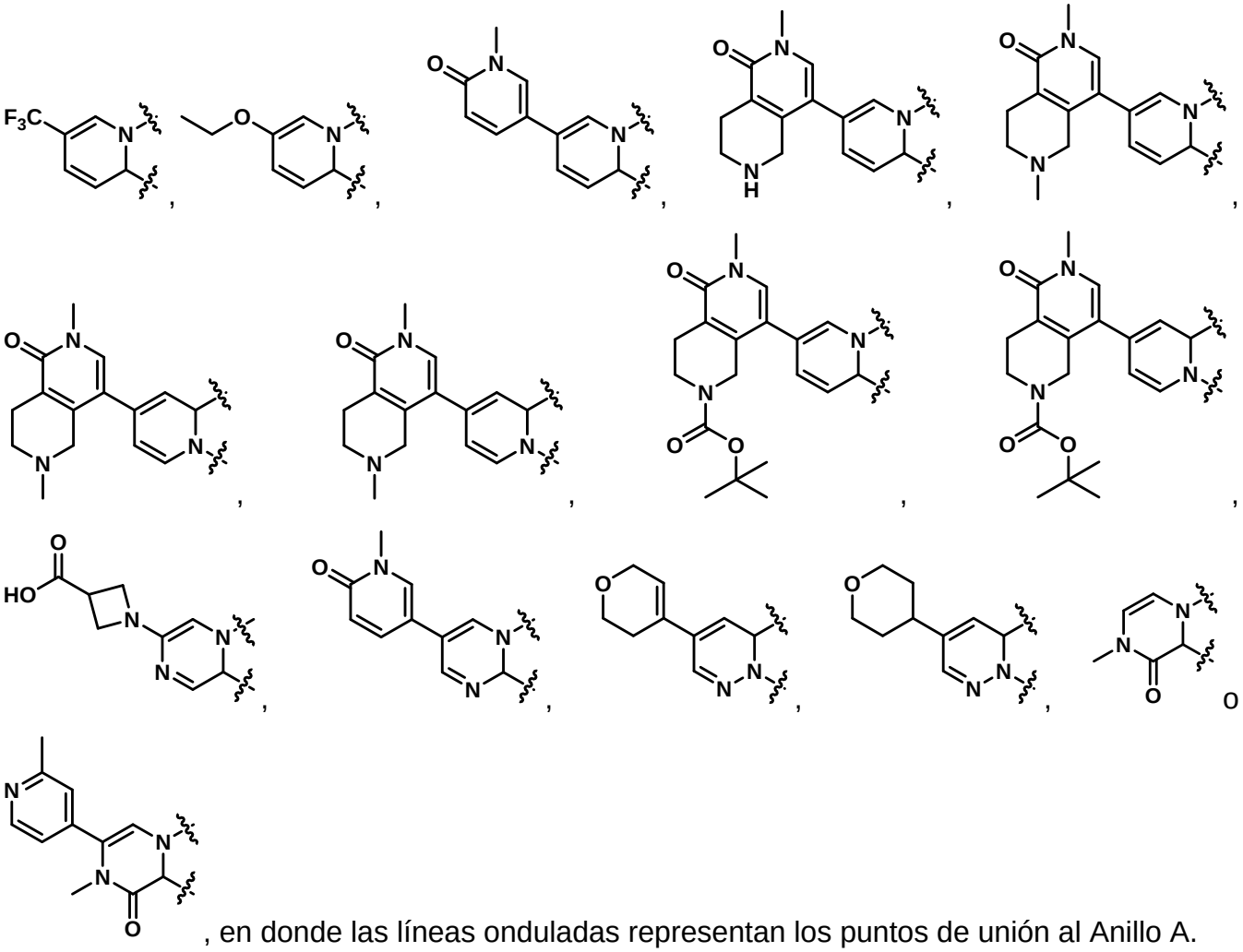
Modalidad 77: el compuesto de la Modalidad 75, en donde R^5 y el átomo de carbono y/o nitrógeno al que está unido forma un enlace con un átomo de carbono o nitrógeno adyacente, reemplazando el átomo de hidrógeno en el átomo de carbono o nitrógeno adyacente, y juntos R^5 y los dos átomos de carbono y/o nitrógeno adyacentes en el Anillo A forman un anillo

pirrolidina (por ejemplo,  , en donde las líneas onduladas representan el punto de unión al anillo A).

Modalidad 78: el compuesto de la Modalidad 72, en donde R^5 y el átomo de carbono y/o nitrógeno al que está unido forma un enlace con un átomo de carbono o nitrógeno adyacente, reemplazando el átomo de hidrógeno en el átomo de carbono o nitrógeno adyacente, y R^5 y los dos átomos de carbono y/o nitrógeno adyacentes en el Anillo A de un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1 -2 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente o C(=O)OR', y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6.

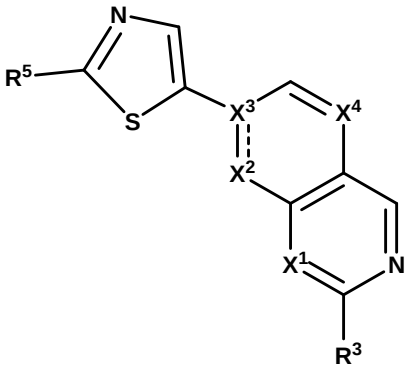
Modalidad 79: el compuesto de la Modalidad 72 o 78, en donde R^5 y el átomo de carbono y/o nitrógeno al que está unido, forma un enlace con un átomo de carbono o nitrógeno adyacente, reemplazando el átomo de hidrógeno en el átomo de carbono o nitrógeno adyacente, y juntos R^5 y los dos átomos de carbono y/o nitrógeno adyacentes en el Anillo A forman una estructura de anillo seleccionada de la lista de estructuras que consiste en  ,  ,  ,  , o  cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente o -C(=O)OR', y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6 y las líneas onduladas representan los puntos de unión al anillo A.

Modalidad 80: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 72, 78 o 79, en donde R^5 y el átomo de carbono y/o nitrógeno al que está unido forma un enlace con un átomo de carbono o nitrógeno adyacente, reemplazando el átomo de hidrógeno en el átomo de carbono o nitrógeno adyacente, y juntos R^5 y los dos átomos de carbono y/o nitrógeno adyacentes en el Anillo A forman una estructura de anillo seleccionada de la lista de estructuras que consiste en



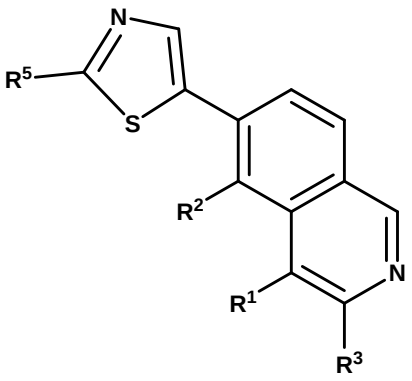
, en donde las líneas onduladas representan los puntos de unión al Anillo A.

Modalidad 81: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I-1).

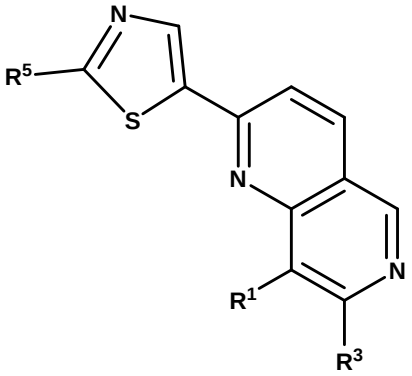
Modalidad 82: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto



de Fórmula (I-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

(I-2).

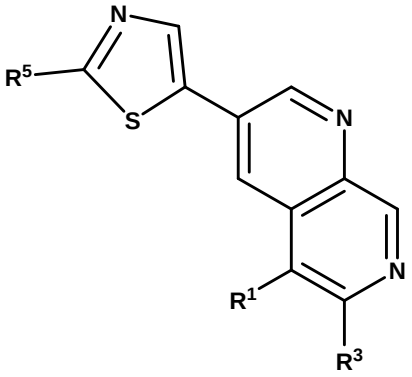
Modalidad 83: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto



de Fórmula (I-3), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

(I-3).

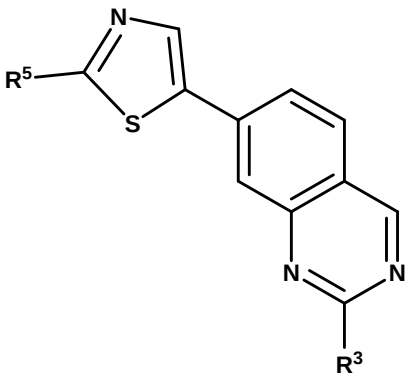
Modalidad 84: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto



de Fórmula (I-4), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

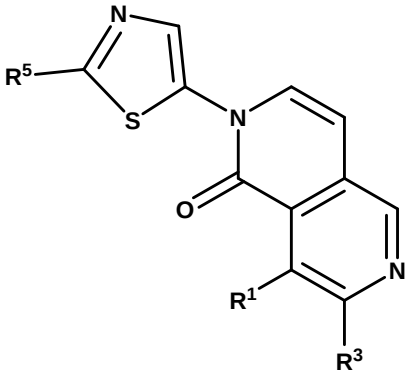
(I-4).

Modalidad 85: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto



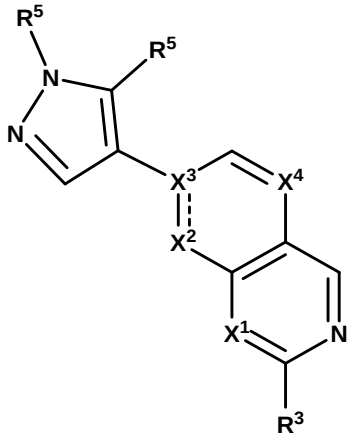
de Fórmula (I-5), o una sal farmacéuticamente aceptable de este: (I-5).

Modalidad 86: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto



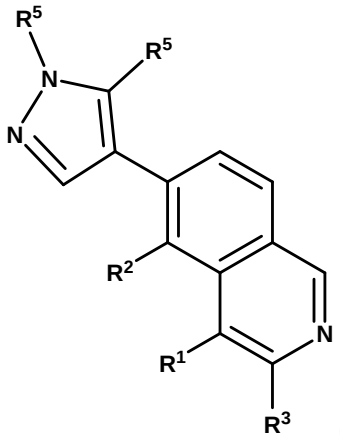
de Fórmula (I-6), o una sal farmacéuticamente aceptable de este: (I-6).

Modalidad 87: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto



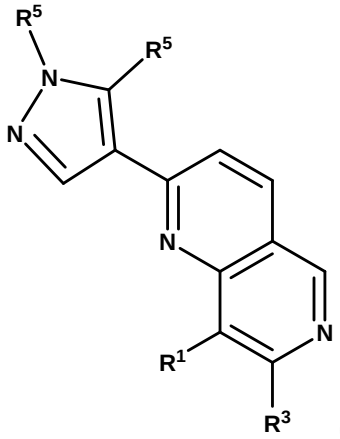
de Fórmula (I-7), o una sal farmacéuticamente aceptable de este: (I-7).

Modalidad 88: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto



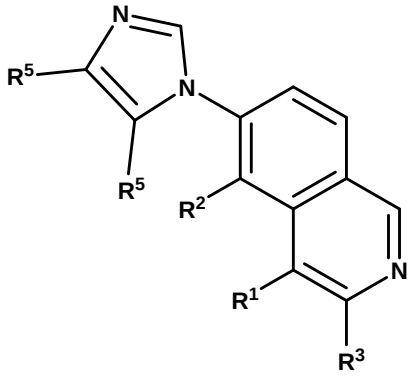
de Fórmula (I-8), o una sal farmacéuticamente aceptable de este: (I-8).

Modalidad 89: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto



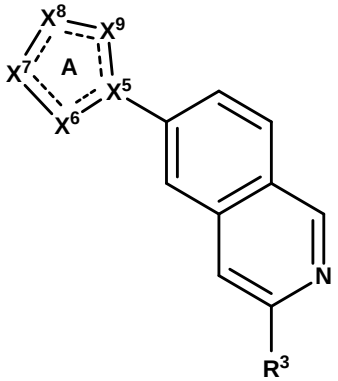
de Fórmula (I-9), o una sal farmacéuticamente aceptable de este: (I-9).

Modalidad 90: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto



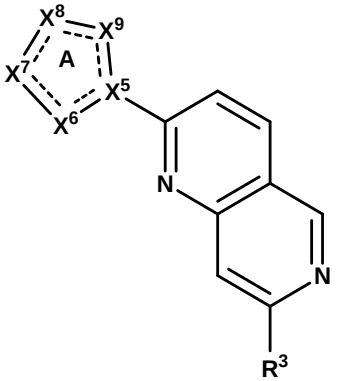
de Fórmula (I-10), o una sal farmacéuticamente aceptable de este: (I-10).

Modalidad 91: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto



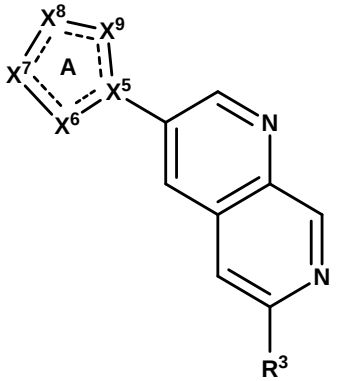
de Fórmula (I-11), o una sal farmacéuticamente aceptable de este: (I-11).

Modalidad 92: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto



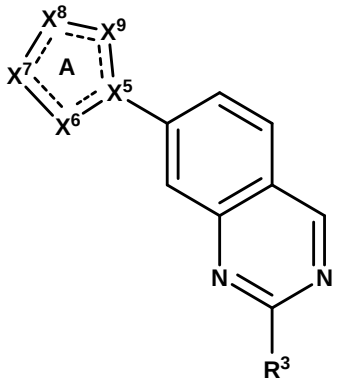
de Fórmula (I-12), o una sal farmacéuticamente aceptable de este: (I-12).

Modalidad 93: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto



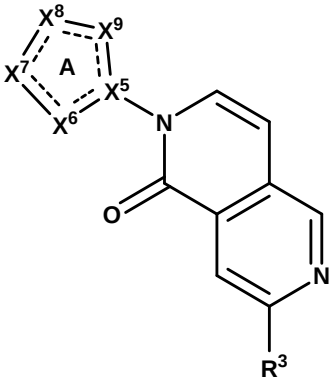
de Fórmula (I-13), o una sal farmacéuticamente aceptable de este: (I-13).

Modalidad 94: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto



de Fórmula (I-14), o una sal farmacéuticamente aceptable de este: (I-14).

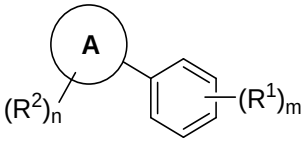
Modalidad 95: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto



de Fórmula (I-15), o una sal farmacéuticamente aceptable de este: (I-15).

Modalidades ilustrativas de compuestos de Fórmula (II)

Modalidad 1: un compuesto de Fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

El anillo A es un heteroarilo de 5-14 miembros o un heterociclilo de 5-14 miembros;

cada R^1 es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, $-C(=O)OR^A$, $-NR^BR^C$, y $-C(=O)NR^BR^C$;

cada R^2 es independientemente $–C(=O)OR^D$, alquilo C1-C6, alquinilo C2-C6 opcionalmente sustituido con heterociclilo de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, -C(=O)-fenilo, -(alquilo C1-C6)-fenilo, -(alquilo C1-C6)-heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente

sustituido con alquilo C1-C6 o -CO_2alquilo C1-C6, fenilo opcionalmente sustituido con ciano o flúor, -NHC(=O)R^E, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6,

m es 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2 o 3;

cada R^A, R^B, R^C, y R^D es independientemente hidrógeno o alquilo C1-C6; y

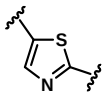
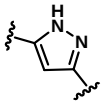
cada R^E es independientemente cicloalquilo C3-C6, heterociclilo de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6 o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6.

Modalidad 2: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el Anillo A es un heteroarilo monocíclico o heterociclilo monocíclico.

Modalidad 3: el compuesto de la Modalidad 1 o 2, en donde el anillo A es un heteroarilo de 5-6 miembros.

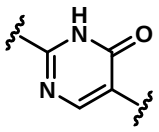
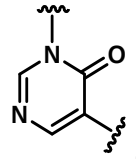
Modalidad 4: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-3, en donde el Anillo A es un heteroarilo de 5 miembros.

Modalidad 5: El compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-4, en donde el Anillo A es tiazol o pirazol.

Modalidad 6: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-4, en donde el Anillo A es  o  .

Modalidad 7: el compuesto de la Modalidad 1 o 2, en donde el anillo A es un heteroarilo de 6 miembros.

Modalidad 8: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-2 o 7, en donde el Anillo A es piridina o pirimidin-4(3H)-ona.

Modalidad 9: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-2 o 7, en donde el Anillo A es  ,  o  .

Modalidad 10: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el Anillo A es un heteroarilo bicíclico o heterociclilo bicíclico.

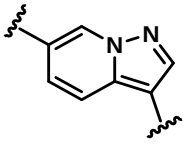
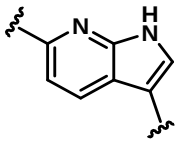
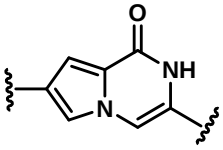
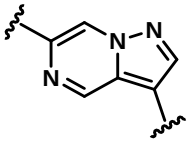
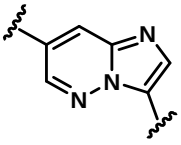
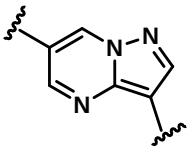
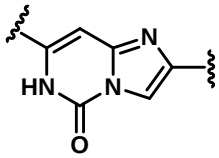
Modalidad 11: el compuesto de la Modalidad 1 o 10, en donde el Anillo A es un heteroarilo

bicíclico de 8-12 miembros o un heterociclilo bicíclico de 8-12 miembros.

Modalidad 12: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1 o 10-11, en donde el Anillo A es un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros o un heterociclilo bicíclico de 9-10 miembros.

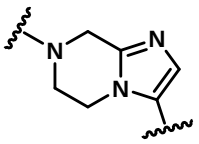
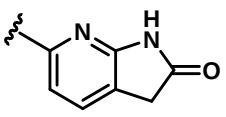
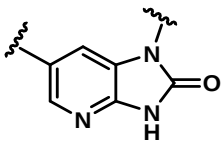
Modalidad 13: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1 o 10-12, en donde el Anillo A es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros.

Modalidad 14: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1 o 10-13, en donde el Anillo A es pirazolo[1,5-a]piridina, 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, pirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona, pirazolo[1, 5-a]pirazina, imidazo[1,2-b]piridazina, pirazolo[1,5-a]pirimidina o 1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona.

Modalidad 15: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1 o 10-13, en donde el Anillo A es  ,  ,  ,  ,  ,  o  .

Modalidad 16: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1 o 10-12, en donde el Anillo A es un heterociclilo bicíclico de 9 miembros.

Modalidad 17: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1, 10-12 o 16, en donde el Anillo A es 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina, 1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona o 1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona.

Modalidad 18: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1, 10-12 o 16, en donde el Anillo A es  ,  , o  .

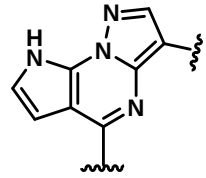
Modalidad 19: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el Anillo A es un heteroarilo tricíclico o heterociclilo tricíclico.

Modalidad 20: el compuesto de la Modalidad 1 o 19, en donde el Anillo A es un heteroarilo tricíclico de 10-14 miembros o un heterociclilo tricíclico de 10-14 miembros.

Modalidad 21: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1 o 19-20, en donde el Anillo A es un heteroarilo tricíclico de 11-13 miembros o un heterociclilo tricíclico de 11-13 miembros.

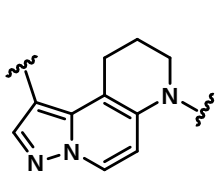
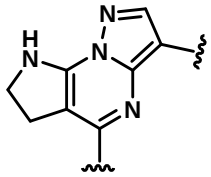
Modalidad 22: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1 o 19-21, en donde el Anillo A es un heteroarilo tricíclico de 12 miembros.

Modalidad 23: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1 o 19-22, en donde el Anillo A es 8H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,2-e]pirimidina.

Modalidad 24: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1 o 19-22, en donde el Anillo A es  .

Modalidad 25: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1 o 19-21, en donde el Anillo A es un heterociclilo tricíclico de 12 miembros.

Modalidad 26: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1, 19-21 o 25, en donde el Anillo A es 7,8,9,10-tetrahidropirazolo[5,1-f][1,6]naftiridina, o 7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,2-e]pirimidina.

Modalidad 27: el compuesto de la Modalidad 1, 19-21 o 25, en donde el Anillo A es  o  .

Modalidad 28: el compuesto de cualquiera de las modalidades 1-27, en donde m es 1 o 2.

Modalidad 29: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-28, en donde m es 1.

Modalidad 30: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-29, en donde R^1 es halógeno.

Modalidad 31: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-29, en donde R^1 es hidroxilo.

Modalidad 32: el compuesto de cualquiera de las modalidades 1-29, en donde R^1 es ciano.

Modalidad 33: el compuesto de cualquiera de las modalidades 1-29, en donde R^1 es alquilo C1-C6.

Modalidad 34: el compuesto de cualquiera de las modalidades 1-29, en donde R^1 es alcoxi C1-C6.

Modalidad 35: el compuesto de cualquiera de las modalidades 1-29, en donde R^1 es $–C(=O)OR^A$.

Modalidad 36: el compuesto de la Modalidad 35, en donde R^1 es $–C(=O)OH$, $–C(=O)OCH_2CH_3$, o $–C(=O)OC(CH_3)_3$.

Modalidad 37: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-29, en donde R^1 es $-NR^BR^C$.

Modalidad 38: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-29, en donde R^1 es $–C(=O)NR^BR^C$.

Modalidad 39: el compuesto de la Modalidad 38, en donde R^1 es $–C(=O)NH_2$ o $–C(=O)NHCH_3$.

Modalidad 40: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-28, en donde m es 2.

Modalidad 41: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-28 o 40, en donde uno de R^1 es alquilo C1-C6 y el otro R^1 es $–C(=O)OR^A$ (p. ej., $–C(=O)OH$ o $–C(=O)OCH_3$).

Modalidad 42: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-28 o 40, en donde uno de R^1 es ciano.

Modalidad 43: el compuesto de la Modalidad 42, en donde el otro R^1 es halo.

Modalidad 44: el compuesto de la Modalidad 42, en donde el otro R^1 es hidroxi.

Modalidad 45: el compuesto de la Modalidad 42, en donde el otro R^1 es alcoxi C1-C6.

Modalidad 46: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-45, en donde n es 0.

Modalidad 47: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-45, en donde n es 1, 2 o 3.

Modalidad 48: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-45 o 47, en donde n es 1.

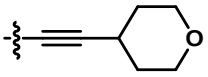
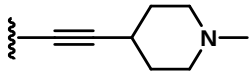
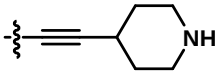
Modalidad 49: el compuesto de la Modalidad 48, en donde R^2 es $–C(=O)OR^D$.

Modalidad 50: el compuesto de la Modalidad 58 o 49, en donde R^2 es $-C(=O)OCH(CH_3)_3$.

Modalidad 51: el compuesto de la modalidad 48, en donde R^2 es alquilo C1-C6.

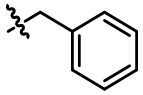
Modalidad 52: el compuesto de la Modalidad 48, en donde R^2 es alquinilo C2-C6

opcionalmente sustituido con heterociclilo de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6.

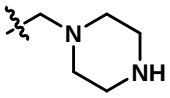
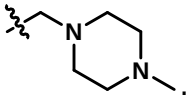
Modalidad 53: el compuesto de la Modalidad 52, en donde R^2 es  ,  o  .

Modalidad 54: el compuesto de la Modalidad 48, en donde R^2 es -C(=O)-fenilo.

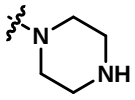
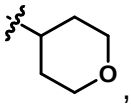
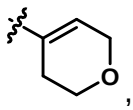
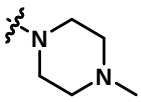
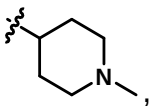
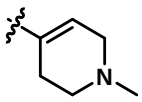
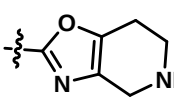
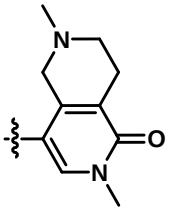
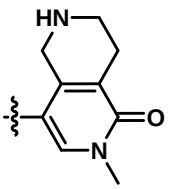
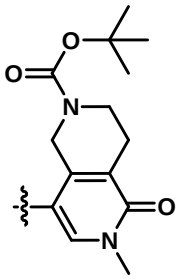
Modalidad 55: el compuesto de la modalidad 48, en donde R^2 es (alquilo C1-C6)-fenilo.

Modalidad 56: el compuesto de la Modalidad 55, en donde R^2 es  .

Modalidad 57: el compuesto de la Modalidad 48, en donde R^2 es -(alquilo C1-C6)-heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6.

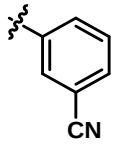
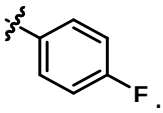
Modalidad 58: el compuesto de la Modalidad 57, en donde R^2 es  o  .

Modalidad 59: el compuesto de la Modalidad 48, en donde R^2 es heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6 o -CO_2alquilo C1-C6.

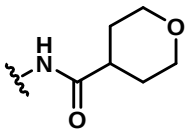
Modalidad 60: el compuesto de la Modalidad 59, en donde R^2 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o  .

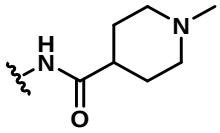
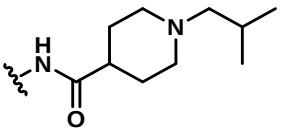
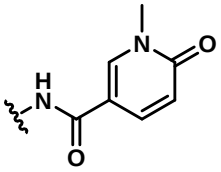
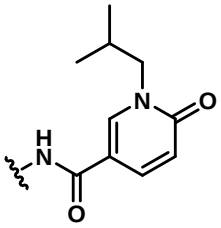
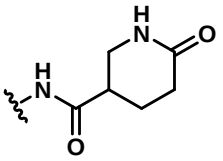
Modalidad 61: el compuesto de la Modalidad 48, en donde R^2 es fenilo opcionalmente

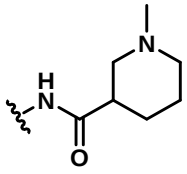
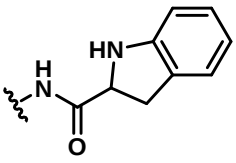
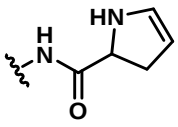
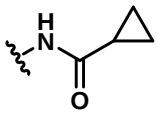
sustituido con ciano o flúor.

Modalidad 62: el compuesto de la Modalidad 61, en donde R^2 es  o  .

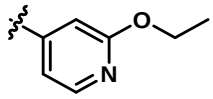
Modalidad 63: el compuesto de la Modalidad 48, en donde R^2 es -NHC(=O)R^E.

Modalidad 64: el compuesto de la Modalidad 63, en donde R^2 es  ,

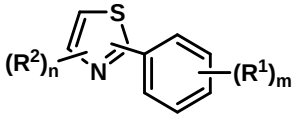
 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  , o  .

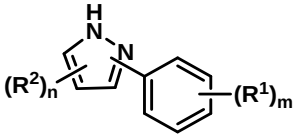
Modalidad 65: el compuesto de la Modalidad 48, en donde R^2 es heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6.

Modalidad 66: el compuesto de la Modalidad 65, en donde R^2 es  .

Modalidad 67: el compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (II-1):

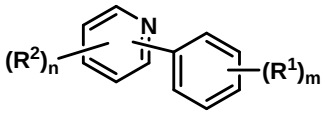
 (II-1)

Modalidad 68: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (II-2):

 (II-2)

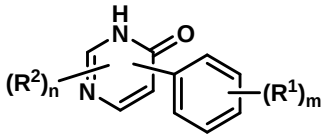
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 69: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (II-3):

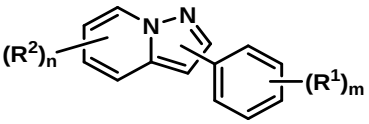

(II-3)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 70: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (II-4):

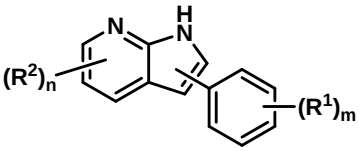

(II-4)

Modalidad 71: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (II-5):


(II-5)

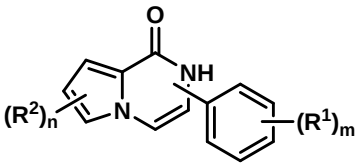
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 72: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (II-6):


(II-6)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

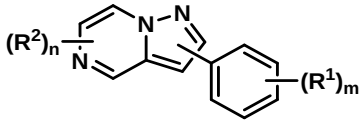
Modalidad 73: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (II-7):


(II-7)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 74: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto

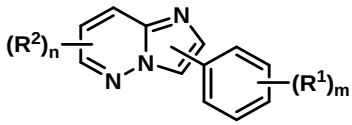
de Fórmula (II-8):



(II-8)

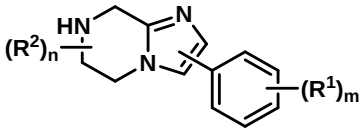
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 75: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (II-9):



(II-9)

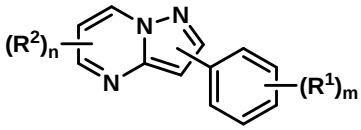
Modalidad 76: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (II-10):



(II-10)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

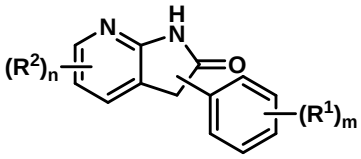
Modalidad 77: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (II-11):



(II-11)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

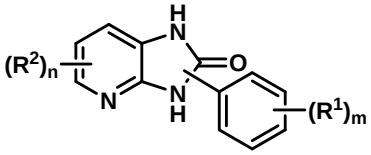
Modalidad 78: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (II-12):



(II-12)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

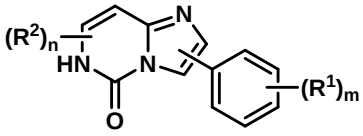
Modalidad 79: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (II-13):



(II-13)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

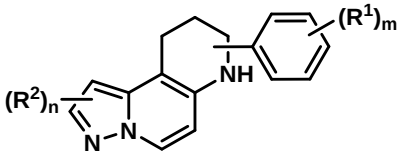
Modalidad 80: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (II-14):



(II-14)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

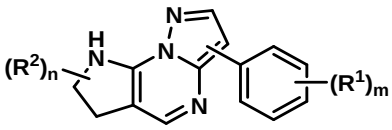
Modalidad 81: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-I15):



(II-15)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

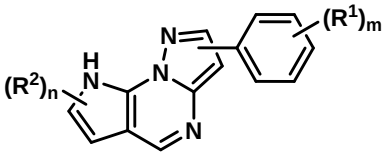
Modalidad 82: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (II-16):



(II-16)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 83: el compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula (II-17):

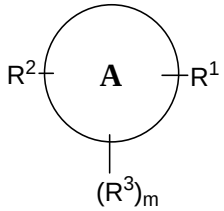


(II-17)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidades ilustrativas de compuestos de Fórmula (III)

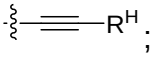
Modalidad 1: un compuesto de Fórmula (III):



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

El anillo A es heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 5-6 miembros;

R^1 es –NHC(=O)(alquileno C1-C6)$_n$$R^A$, fenilo opcionalmente sustituido con -NR^FR^G, -Q-R^C, o  ;

R^2 es cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido co –CO_2R^B, heteroariloxi de 5-10 miembros, -(alquileno C1-C6)$_p$-heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, ciano o heterociclilo de 4-6 miembros; -(alquileno C1-C6)$_t$-fenilo opcionalmente sustituido con ciano o -NR^DR^E; heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6;

R^3 es alquilo C1-C6;

R^A es heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6 o heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6 o alquilo C1-C6;

R^B es hidrógeno o alquilo C1-C6;

R^C es heterociclilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros o fenilo opcionalmente sustituido con –(alquileno C1-C6)-NR^DR^E;

R^D, R^E y R^F son independientemente hidrógeno, alquilo C1-C6 o cicloalquilo C3-C6;

R^G es hidrógeno, alquilo C1-C6, -C(=O)-alquilo C1-C6 o -C(=O)-cicloalquilo C3-C6;

R^H es heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente;

Q es alquileno C1-C6, NH u O;

m es 0 o 1;

n es 0 o 1;

p es 0 o 1; y

n es 0 o 1.

Modalidad 2: el compuesto de la Modalidad 1, en donde R^1 es –NHC(=O)(alquileno C1-C6)$_n$$R^A$.

Modalidad 3: el compuesto de la Modalidad 1 o 2, en donde R^1 es –NHC(=O)(alquileno C1-C2)$_n$$R^A$.

Modalidad 4: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-3, en donde n es 1.

Modalidad 5: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-3, en donde n es 0.

Modalidad 6: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-5, en donde R^A es heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6.

Modalidad 7: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-6, en donde R^A es oxetanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo; cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6.

Modalidad 8: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-7, en donde R^A es heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6.

Modalidad 9: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-7, en donde R^A es heterociclilo de 4-6 miembros no sustituido.

Modalidad 10: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-5, en donde R^A es heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6 o alquilo C1-C6.

Modalidad 11: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-5 o 10, en donde R^A es heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con alcoxi C1-C6.

Modalidad 12: el compuesto de cualquiera de las modalidades 1-5 o 10, en donde R^A es heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con alquilo C1-C6.

Modalidad 13: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-5 o 10, en donde R^A es heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6 o alquilo C1-C6.

Modalidad 14: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-5, 10 o 13, en donde R^A es pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo; cada uno opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6 o alquilo C1-C6.

Modalidad 15: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-5, 10 o 13-14, en donde R^A es heteroarilo de 5-6 miembros sustituido con alcoxi C1-C6.

Modalidad 16: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-5, 10 o 13-14, en donde R^A es heteroarilo de 5-6 miembros sustituido con alquilo C1-C6.

Modalidad 17: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-5, 10 o 13-14, en donde R^A es heteroarilo de 5-6 miembros no sustituido.

Modalidad 18: el compuesto de la Modalidad 1, en donde R^1es fenilo opcionalmente

sustituido con -NR^FR^G.

Modalidad 19: el compuesto de la Modalidad 1, en donde R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con -NR^FR^G.

Modalidad 20: el compuesto de la Modalidad 1 o 19, en donde R^F es alquilo C1-C6.

Modalidad 21: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1 o 19-20, en donde R^F es metilo.

Modalidad 22: el compuesto de la Modalidad 1 o 19, en donde R^F es cicloalquilo C3-C6.

Modalidad 23: el compuesto de la modalidad 1 o 19, en donde R^F es hidrógeno.

Modalidad 24: el compuesto de cualquiera de las modalidades 1 o 19-23, en donde R^G es alquilo C1-C6.

Modalidad 25: el compuesto de cualquiera de las modalidades 1 o 19-24, en donde R^G es metilo.

Modalidad 26: el compuesto de cualquiera de las modalidades 1 o 19-23, en donde R^G es -C(=O)alquilo C1-C6.

Modalidad 27: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1, 19-23 o 26, en donde R^G es -$C(=O)CH_3$.

Modalidad 28: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1 o 19-23, en donde R^G es -C(=O)-cicloalquilo C3-C6.

Modalidad 29: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1 o 19-23, en donde R^G es hidrógeno.

Modalidad 30: el compuesto de la Modalidad 1 o 19, en el que R^F y R^G son iguales.

Modalidad 31: el compuesto de la Modalidad 1 o 19, en donde R^F y R^G son diferentes.

Modalidad 32: el compuesto de la Modalidad 1 o 19, en donde R^F y R^G son cada uno de ellos hidrógeno.

Modalidad 33: el compuesto de la Modalidad 1 o 19, en donde R^F y R^G son cada uno metilo.

Modalidad 34: el compuesto de la Modalidad 1 o 19, en donde R^F es hidrógeno y R^G es alquilo C1-C6.

Modalidad 35: el compuesto de la Modalidad 1 o 19, en donde R^F es hidrógeno y R^G es -C(=O)-alquilo C1-C6.

Modalidad 36: el compuesto de la Modalidad 1, en donde R^1 es-QR^C.

Modalidad 37: el compuesto de la Modalidad 1 o 36, en donde Q es alquileno C1-C6.

Modalidad 38: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1 o 36-37, en donde Q es alquileno C1-C2.

Modalidad 39: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1 o 36-38, en donde Q es metileno.

Modalidad 40: el compuesto de la modalidad 1 o 36, en donde Q es NH.

Modalidad 41: el compuesto de la modalidad 1 o 36, en donde Q es O.

Modalidad 42: el compuesto de la Modalidad 1, en donde R^1 es  .

Modalidad 43: el compuesto de la Modalidad 1 o 42, en donde R^H es heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con 1-2 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente.

Modalidad 44: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1 o 42-43, en donde R^H es heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6.

Modalidad 45: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1 o 42-44, en donde R^H es heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con metilo.

Modalidad 46: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1 o 42-43, en donde R^H es heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con dos alquilo C1-C6 seleccionado independientemente.

Modalidad 47: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1, 42-43 o 46, en donde R^H es heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con dos metilo.

Modalidad 48: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1 o 42, en donde R^H es oxetanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C1-C6 independientemente seleccionado.

Modalidad 49: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-48, en donde R^2 es cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con $–CO_2R^B$.

Modalidad 50: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-49, en donde R^2 es cicloalquilo C3-C6 sustituido con $–CO_2R^B$.

Modalidad 51: el compuesto de cualquiera de las modalidades 1-50, en donde R^B es alquilo C1-C6.

Modalidad 52: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-51, en donde R^B es metilo.

Modalidad 53: el compuesto de cualquiera de las modalidades 1-50, en donde R^B es hidrógeno.

Modalidad 54: el compuesto de cualquiera de las modalidades 1-49, en donde R^2 es cicloalquilo C3-C6 no sustituido.

Modalidad 55: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-48, en donde R^2 es heteroariloxi de 5-10 miembros.

Modalidad 56: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-48 o 55, en donde R^2 es heteroariloxi de 9-10 miembros.

Modalidad 57: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-48 o 55, en donde R^2 es heteroariloxi de 5-6 miembros.

Modalidad 58: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-48, en donde R^2 es -(alquileno C1-C6)$_p$-heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, ciano o heterociclilo de 4-6 miembros.

Modalidad 59: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-48 o 58, en donde R^2 es -(alquileno C1-C6)$_p$-heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con alquilo C1-C6, ciano o heterociclilo de 4-6 miembros.

Modalidad 60: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-48 o 58-59, en donde R^2 es -(alquileno C1-C6)$_p$-heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con alquilo C1-C6.

Modalidad 61: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-48 o 58-60, en donde R^2 es -(alquileno C1-C6)$_p$-heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con metilo.

Modalidad 62: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-48 o 58-59, en donde R^2 es -(alquileno C1-C6)$_p$-heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con ciano.

Modalidad 63: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-48 o 58-59, en donde R^2 es -(alquileno C1-C6)$_p$-heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con heterociclilo de 4-6 miembros.

Modalidad 64: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-48, 58-59 o 63, en donde R^2 es -(alquileno C1-C6)$_p$-heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con oxetanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo.

Modalidad 65: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-48 o 58, en donde R^2 es -(alquileno C1-C6)$_p$-heteroarilo de 5-10 miembros no sustituido.

Modalidad 66: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-48 o 58-65, en donde p

es 1.

Modalidad 67: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-48 o 58-65, en donde p es 0.

Modalidad 68: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-48, en donde R^2 es -(alquileno C1-C6)$_t$-fenilo opcionalmente sustituido con ciano o -NR^DR^E.

Modalidad 69: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-48 o 68, en donde R^2 es -(alquileno C1-C6)$_t$-fenilo sustituido con ciano o -NR^DR^E.

Modalidad 70: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-48 o 68-69, en donde R^2 es (alquileno C1-C6)$_t$-fenilo sustituido con -NR^DR^E.

Modalidad 71: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-48 o 68-70, en donde R^D es alquilo C1-C6.

Modalidad 72: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-48 o 68-71, en donde R^D es metilo.

Modalidad 73: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-48 o 68-70, en donde R^D es cicloalquilo C3-C6.

Modalidad 74: el compuesto de cualquiera de las modalidades 1-48 o 68-70, en donde R^D es hidrógeno.

Modalidad 75: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-48 o 68-74, en donde R^E es alquilo C1-C6.

Modalidad 76: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-48 o 68-75, en donde R^E es metilo.

Modalidad 77: el compuesto de cualquiera de las modalidades 1-48 o 68-74, en donde R^E es cicloalquilo C3-C6.

Modalidad 78: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-48 o 68-74, en donde R^E es hidrógeno.

Modalidad 79: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-48 o 68-78, en donde t es 1.

Modalidad 80: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-48 o 68-78, en donde t es 0.

Modalidad 81: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-48, en donde R^2 es heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6.

Modalidad 82: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-48 u 81, en donde R^2 es heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con alquilo C1-C6.

Modalidad 83: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-48 u 81-82, en donde R^2 es heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con metilo.

Modalidad 84: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-48 u 81, en donde R^2 es oxetanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo; cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6.

Modalidad 85: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-84, en donde R^3 es alquilo C1-C3.

Modalidad 86: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-85, en donde R^3 es metilo.

Modalidad 87: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-86, en donde R^C es heterociclilo de 4-10 miembros.

Modalidad 88: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-87, en donde R^C es heterociclilo de 4-6 miembros.

Modalidad 89: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-86, en donde R^C es heteroarilo de 5-10 miembros.

Modalidad 90: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-86 u 89, en donde R^C es heteroarilo de 5-6 miembros.

Modalidad 91: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-86, en donde R^C es fenilo opcionalmente sustituido con –(alquileno C1-C6)-NR^DR^E.

Modalidad 92: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-86 o 91, en donde R^C es fenilo sustituido con –(alquileno C1-C6)-NR^DR^E.

Modalidad 93: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-86 o 91-92, en donde R^C es fenilo sustituido con –(alquileno C1-C2)-NR^DR^E.

Modalidad 94: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 91-93, en donde R^D es alquilo C1-C6.

Modalidad 95: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 91-94, en donde R^D es metilo.

Modalidad 96: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 91-93, en donde R^D es cicloalquilo C3-C6.

Modalidad 97: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 91-93, en donde R^D es hidrógeno.

Modalidad 98: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 91-97, en donde R^E es alquilo C1-C6.

Modalidad 99: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 91-98, en donde R^E es metilo.

Modalidad 100: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 91-97, en donde R^E es cicloalquilo C3-C6.

Modalidad 101: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 91-97, en donde R^E es hidrógeno.

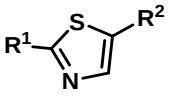
Modalidad 102: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-86 o 91, en donde R^C es fenilo no sustituido.

Modalidad 103: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-102, en donde m es 1.

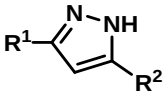
Modalidad 104: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-102, en donde m es 0.

Modalidad 105: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-102, en donde el Anillo A es heteroarilo de 5-6 miembros.

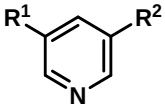
Modalidad 106: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-102, en donde el Anillo A es tiazolilo, pirazolilo, imidazolidinon-2-ilo, piridinilo, pirimidinilo, piridon-2-ilo, pirimidinonilo u oxazolidinon-2-ilo.

Modalidad 107: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-102 o 105, en donde el Anillo A es 

.

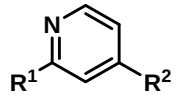
Modalidad 108: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-102 o 105, en donde el Anillo A es 

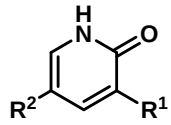
.

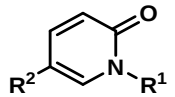
Modalidad 109: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-102 o 105, en donde el Anillo A es 

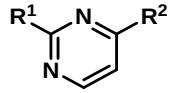
.

Modalidad 110: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-102 o 105, en donde

el Anillo A es  .

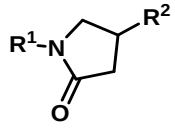
Modalidad 111: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-102 o 105, en donde el Anillo A es  .

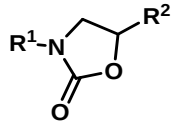
Modalidad 112: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-102 o 105, en donde el Anillo A es  .

Modalidad 113: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-102 o 105, en donde el Anillo A es  .

Modalidad 114: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-102, en donde el Anillo A es heterociclilo de 5-6 miembros.

Modalidad 115: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-102 o 114, en donde el Anillo A es oxazolidinona o pirrolidinona.

Modalidad 116: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-102 o 114, en donde el Anillo A es  .

Modalidad 117: el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1-102 o 114, en donde el Anillo A es  .

Modalidades ilustrativas adicionales de compuestos de Fórmulas (I), (II) y (III):

Modalidad 1: un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, seleccionado de un compuesto descrito en la Tabla 1, Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

Modalidad 2: una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Modalidad 1 o cualquiera de las Modalidades de las Fórmulas (I), (II) y (III) o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 3: un método para tratar un trastorno neurológico en un sujeto que lo necesite, donde el método comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Modalidad 1 o cualquiera de las Modalidades de los compuestos de las Fórmulas (I), (II) y (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la Modalidad 2.

Modalidad 4: El método de la Modalidad 3, en donde el trastorno neurológico se selecciona del grupo que consiste en síndrome de Down, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Alzheimer asociada con el síndrome de Down.

Modalidad 5: el método de la Modalidad 3 o 4, en donde el trastorno neurológico se selecciona de la enfermedad de Alzheimer asociada con el síndrome de Down.

Modalidad 6: un método para tratar a un sujeto, donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Modalidad 1 o cualquiera de las Modalidades de los compuestos de las Fórmulas (I), (II) y (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la Modalidad 2, a un sujeto que tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene una desregulación de un gen DYRK1A , una proteína DYRK1A, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos.

Modalidad 7: un método para tratar un trastorno neurológico asociado a DYRK1A en un sujeto, donde el método comprende administrar a un sujeto identificado o diagnosticado con un trastorno neurológico asociado a DYRK1A una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Modalidad 1 o cualquiera de las Modalidades de los compuestos de las Fórmulas (I), (II), y (III) o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la Modalidad 2.

Modalidad 8: un método para tratar un trastorno neurológico asociado a DYRK1A en un sujeto, donde el método comprende:

determinar que el trastorno neurológico en el sujeto es un trastorno neurológico asociado a DYRK1A; y

administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de la Modalidades 1 o cualquiera de las Modalidades de los compuestos de las Fórmulas (I), (II), y (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la Modalidad 2.

Modalidad 9: un método para tratar un trastorno neurológico en un sujeto que lo necesita,

donde el método comprende (a) determinar que el trastorno neurológico está asociado con una desregulación de un gen *DYRK1A*, una proteína DYRK1A, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de estos; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Modalidad 1 o cualquiera de las Modalidades de los compuestos de las Fórmulas (I), (II), y (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de la de acuerdo con la Modalidad 2.

Modalidad 10: el método de la Modalidad 8 o 9, en donde la etapa de determinar que el trastorno neurológico en el sujeto es un trastorno neurológico asociado a DYRK1A incluye realizar un ensayo para detectar la desregulación en un *gen DYRK1A*, una proteína DYRK1A, o la expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos en una muestra del sujeto.

Modalidad 11: un método para tratar un trastorno neurológico en un sujeto que lo necesite, donde el método comprende (a) determinar que el trastorno neurológico está asociado con el síndrome de Down; y (b) administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Modalidad 1 o cualquiera de las Modalidades de los compuestos de las Fórmulas (I), (II) y (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la Modalidad 2.

Modalidad 12: el método de la Modalidad 11, en donde el paso de determinar que el trastorno neurológico en el sujeto está asociado con el síndrome de Down incluye realizar un ensayo en una muestra del sujeto.

Modalidad 13: el método de cualquiera de las Modalidades 8-12, en donde el ensayo se selecciona del grupo que consiste en secuenciación, inmunohistoquímica, ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima e hibridación fluorescente in situ (FISH).

Modalidad 14: el método de cualquiera de las Modalidades 7, 8 o 305, en donde el trastorno neurológico asociado a DYRK1A se selecciona del grupo que consiste en síndrome de Down, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Alzheimer asociada con el síndrome de Down.

Modalidad 15: el método de cualquiera de las Modalidades 7, 8, 305 o 309, en donde el trastorno neurológico asociado a DYRK1A es la enfermedad de Alzheimer asociada con el síndrome de Down.

Modalidad 16: un método para modular DYRK1A en una célula de mamífero, donde el método comprende poner en contacto la célula de mamífero con una cantidad terapéuticamente

eficaz de un compuesto de la Modalidad 1 o cualquiera de las Modalidades de compuestos de Fórmulas (I), (II) y (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Modalidad 17: el método de la Modalidad 16, en donde el contacto se produce *in vivo*.

Modalidad 18: el método de la Modalidad 16, en donde el contacto se produce *in vitro*.

Modalidad 19: el método de cualquiera de las Modalidades 16-18, en donde la célula de mamífero es una célula neural de mamífero.

Modalidad 20: el método de la Modalidad 19, en donde la célula neural de mamífero es una célula neural de mamífero asociada a DYRK1A.

Modalidad 21: el método de cualquiera de las Modalidades 16-20, en donde la célula tiene una desregulación de un *gen DYRK1A*, una proteína DYRK1A, o expresión o actividad o nivel de cualquiera de los mismos.

Modalidad 22: el método de cualquiera de las Modalidades 16-21, en donde la célula tiene una anomalía cromosómica asociada con el síndrome de Down.

EJEMPLOS

Preparación de compuesto

Los compuestos descritos en la presente se pueden preparar de diversas maneras mediante el uso de materiales de partida disponibles en el mercado, compuestos conocidos en la bibliografía o a partir de productos intermedios fácilmente preparados, mediante el uso de métodos y procedimientos de síntesis estándar conocidos por los expertos en la técnica o a la luz de las indicaciones contenidas en la presente. La síntesis de los compuestos descritos en la presente se puede lograr al seguir generalmente los esquemas proporcionados en la presente, con modificaciones para sustituyentes específicos deseados.

Los métodos y procedimientos sintéticos estándar para la preparación de moléculas orgánicas y transformaciones y manipulaciones de grupos funcionales pueden obtenerse de la literatura científica relevante o de libros de texto estándar en el campo. Aunque no se limita a una o varias fuentes, textos clásicos como R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser yM. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); Smith, M. B., March, J., March' s Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5.ª edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 2001 ; y Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3.ª edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 1999, son libros de texto de referencia útiles y reconocidos de

síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica. Las siguientes descripciones de métodos de síntesis están diseñadas para ilustrar, pero no limitar, los procedimientos generales para la preparación de los compuestos de la presente descripción.

Los procesos sintéticos descritos en la presente pueden tolerar una amplia variedad de grupos funcionales, por lo tanto se pueden utilizar diferentes materiales de partida. Generalmente los procesos proporcionan el compuesto final deseado en o cerca del final del proceso global, aunque puede ser deseable que en ciertas instancias el compuesto se convierta adicionalmente en una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Ejemplos

General

Los espectros de ^{1}H NMR se registraron en Bruker Avance 400 MHz.

A menos que se indique lo contrario, la LCMS se tomó en un espectrómetro de masas cuádruple en Shimadzu LCMS 2010 (columna: Shim-pack XR-ODS (3,0 x 30 mm, 2,2 m)) funcionando en modo de ionización ESI (+). Caudal: 0,8 ml/min, Tiempo de adquisición: 2 min o 3 min, Longitud de onda: UV220, Temperatura del horno: 50 °C.

La HPLC preparatoria se realizó en las condiciones:

Método A: Columna: Fuji C18 (300x25), YMC 250x20; Longitud de onda: 220 nm; Fase móvil: A CH_3CN (0,05% FA); agua B (0,05% FA); Caudal: 25 ml/min; Volumen de inyección: 2 ml; Tiempo de ejecución: 20 min; Equilibrio: 3 min.

Método B: Columna: Fuji C18 (300x25), YMC 250x20; Longitud de onda: 220 nm; Fase móvil: A CH_3CN (0,05% $NH_3{\cdot}H_2O$ como un aditivo); agua B (0,05% $NH_3{\cdot}H_2O$ como un aditivo); Caudal: 25 ml/min; Volumen de inyección: 2 ml; Tiempo de ejecución: 20 min; Equilibrio: 3 min.

Método C: Columna: Phenomenex luna C18 (100x25), YMC (250x20); Longitud de onda: 220 nm; Fase móvil: A CH3CN; agua B (0,225% FA); Caudal: 25 ml/min; Volumen de inyección: 2 ml; Tiempo de ejecución: 10 min; Equilibrio: 3 min.

Método D: Columna: Fuji C18 (300x25), YMC 250x20; Longitud de onda: 220 nm; Fase móvil: A CH_3CN (0,05% $HCOONH_4$ como un aditivo); agua B (0,05% $HCOONH_4$ como un aditivo); Caudal: 25 ml/min; Volumen de inyección: 2 ml; Tiempo de ejecución: 20 min; Equilibrio: 3 min.

Método E: HPLC preparatoria (NH_3H_2O al 0,04 % + $NH_4HCO_3$10 mM

Método F: Columna: Phenomenex luna C18 (100x25), YMC (250x20); Longitud de onda:

220 nm; Fase móvil: A CH_3CN; agua B (0,04% HCl); Caudal: 25 ml/min; Volumen de inyección: 2 ml; Tiempo de ejecución: 10 min; Equilibrio: 3 min.

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

Acac = acetilacetona

AcCl = cloruro de acetilo

ACE-Cl = cloroformiato de 1-cloroetilo

MeCN: acetonitrilo

BINAP = (±)-2,2′-Bis(difenilfosfino)-1,1′-binaftaleno

Bis-Pin = Bis(pinacolato)diboro

BnBr = (bromometil)benceno

BPO = Peróxido de benzoílo

Boc = t-butiloxicarbonilo

Boc_2O = dicarbonato de di-terc-butilo

$BocNH_2$ = carbamato de terc-butilo

BrettPhos Pd G3 = metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenilo -2-il)paladio(II)

BrettPhos = 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxibifenilo

CbzCl = carbonocloridato de bencilo

Cbz = carbobenciloxi

CDI = 1,1'-carbonildiimidazol

CuCN = cianuro de cobre(I)

CuI = yoduro de cobre (I)

CPME = Éter ciclopentilmetílico

CyJohnphos = (2-bifenil)diciclohexilfosfina

DAST = trifluoruro de dietilaminoazufre

DBU = 1,8-diazabiciclo(5.4.0)undec-7-eno

DCE = 1,2-dicloroetano

DCM = diclorometano

DEAD = azodicarboxilato de dietilo

DIEA = N,N-diisopropiletilamina

DIPEA = N,N-diisopropiletilamina

DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo

DME = dimetoxietano

DMEDA = N,N′-Dimetiletilendiamina

DMF = N, N-dimetilformamida

DMAP = N,N-dimetilpiridin-4-amina

DMSO: dimetilsulfóxido

Dioxano = 1,4-dioxano

DPPA = Azida de difenilfosforilo

DPPP = 1,3-Bis(difenilfosfino)propano

Dtbpy = 4,4′-di-terc-butil-2,2′dipiridina

EDCI = clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

EtI = yoduro de etilo

EtOAc = acetato de etilo

FA = ácido fórmico

Catalizador de Grubb II = benciliden[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden]dicloro(triciclohexilfosfina)rutenio

HATU = hexafluorofosfato de N,N,N,N-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio

HBPin = 4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

HF/Py = fluoruro de hidrógeno-piridina

HOAc = ácido acético

HOBt = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol

HPLC = cromatografía líquida de alta resolución

$[Ir(OMe)(DQO)]_2$ = Bis(1,5-ciclooctadieno)di-μ-metoxidiiridio(I)

KOAc = acetato de potasio

LAH/THF = hidruro de litio y aluminio, solución 1 M en THF

LDA = Diisopropilamida de litio

LiHMDS = bis(trimetilsilil)amida de litio

LC-MS = cromatografía líquida - espectrometría de masas

M-CPBA = ácido 3-cloroperoxibenzoico

Me = metilo

MeOH: metanol

MeCN: acetonitrilo

Me_2SO_4 = sulfato de dimetilo

MsCl = Cloruro de metanosulfonilo

$NaBH_3CN$ = cianoborohidruro de sodio

NaOAc = acetato de sodio

NBS = N-bromosuccinimida

n-BuLi = Butil litio

n-Bu3SnH = hidruro de tributilestaño

NCS = N-clorosuccinimida

NIS = N-yodosuccinimida

NMI = 1-metilimidazol

NMO = N-óxido de N-metilmorfolina

NMP = N-metilpirrolidona

RMN = resonancia magnética nuclear

PCy_3 = triciclohexilfosfina

$Pd_2(dba)_3$-$CHCl_3$ = aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)-cloroformo

$Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 = complejo de diclorometano dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)

Pd/C = Paladio (0) sobre carbón activado

$Pd(dtbpf)Cl_2$ = [1,1′-Bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)

$Pd(dppf)Cl_2$ = [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)

$Pd(OAc)_2$ = acetato de paladio(II)

$Pd(PCy_3)_2Cl_2$ = Diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio(ii)

$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ = cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio

$Pd(PPh_3)_4$ = Tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio

PE = éter de petróleo

PPA = ácido polifosfórico

PPh_3 = Trifenilfosfina

PPTS = p-toluenosulfonato de piridinio

PtO_2 = Óxido de platino (IV)

Pre-HPLC = cromatografía líquida preparativa de alta resolución

TA = temperatura ambiente

Ruphos-Pd-G2 = Cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,6′-diisopropoxi-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II)

Ruphos = 2-Diciclohexilfosfino-2′,6′-diisopropoxibifenilo

Sat. = saturado

SEM-Cl = Cloruro de 2-(trimetilsil)etoximetilo

Tampón de fosfato de sodio = fosfato de sodio

Speedvac = Concentrador Savant SC250EXP SpeedVac

Sulfolano = $1\lambda^6$-tiolano-1,1-diona

T_3P = anhídrido cíclico del ácido propanofosfónico

Trt = grupo protector tritilo

TABF = trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio

TBAB = Bromuro de tetrabutilamonio

TBHP = hidroperóxido de terc-butilo

TBSCl = cloruro de terc-butildimetilsililo

TCFH = hexafluorofosfato de cloro-N,N,N,N-tetrametilformamidinio

TMAD = N,N,N′,N′-Tetrametilazodicarboxamida

TMEDA = Tetrametiletilendiamina

TsCl = Cloruro de 4-toluenosulfonilo

t-BuOK = terc-butóxido de potasio

t-BuONO = nitrito de terc-butilo

t-Bu_3PHBF_4 = Tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio

TCFH = hexafluorofosfato de N,N,N,N-tetrametilcloroformamidinio

TEA = trimetilamina

TEMPO = 2,2,6,6-tetrametilpiperidinooxi

TFA = ácido trifluoroacético

TFAA= anhídrido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

TLC = cromatografía en capa fina

TMAD = Tetrametilazodicarboxamida

$TMSCHNH_2$ = Trimetilsilildiazometano

TMSCN = cianuro de trimetilsililo;;

UV = ultravioleta

XantPhos Pd G2 = cloro[(4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno)-2-(2-amino-1,1-bifenil)]paladio(II)

XantPhos = 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Xphos = 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

Xphos Pd G3 = aducto de metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo) (2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II) diclorometano

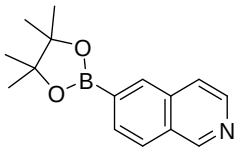
X3 = tres veces

X2 = dos veces

Intermedios de Fórmula (I)

Intermedio 1

6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina

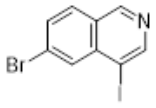


Int-1

A una mezcla de 6-bromoisoquinolina (500 mg, 2,40 mmol), Bis-pin (1,83 g, 7,21 mmol), KOAc (710 mg, 7,23 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (294 mg, 0,360 mmol) en dioxano anhidro (6 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. Luego la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró para dar 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina (415 mg, bruto) como un sólido negro, que se usó directamente para las etapas posteriores.

Intermedio 2

6-bromo-4-yodoisoquinolina



Intermedio 2

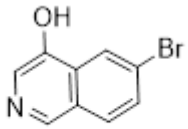
La mezcla de 6-bromoisoquinolina (14,0 g, 67,3 mmol), I_2 (34,2 g, 132 mmol) y TBHP

(18,2 g, 202 mmol) en DCE (200 ml) se agitó a 120 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante una solución saturada de Na_2SO_3 (300 ml) a 20 °C y luego se diluyó con H_2O (100 ml), se extrajo con DCM (300 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (700 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 120 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 0 ~ 22 %/éter de petróleo @ 75 ml/min) para dar 6-bromo-4-yodoisoquinolina (19,0 g, rendimiento: 85%) como un sólido amarillo claro.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73-7,83 (2H, m), 8,22 (1H, s), 8,97 (1H, s), 9,12 (1H, s).

Intermedio 3

6-bromoisoquinolin-4-ol



Intermedio 3

Paso 1. Síntesis de N-(4-bromobencil)-4-metilbencenosulfonamida

A una solución de (4-bromofenil)metanamina (10,0 g, 53,8 mmol) y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (12,3 g, 64,5 mmol) en DCM (120 ml) se le añadió Et_3N (16,3 g, 161 mmol), la mezcla se agitó a 20°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (120 ml) y se separó. La fase acuosa se extrajo con DCM (120 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 80 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo al 28 ~ 42 % @ 60 ml/min) para dar N-(4-bromobencil)-4-metilbencenosulfonamida (16,5 g, rendimiento: 90 %) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,45 (3H, s), 4,09 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,70 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,06-7,12 (2H, m) , 7,28-7,35 (2H, m), 7,38-7,43 (2H, m), 7,71-7,78 (2H, m).

Paso 2. Síntesis de N-(4-bromobencil)-N-tosilglicinato de etilo

A una solución de N-(4-bromobencil)-4-metilbencenosulfonamida (15,4 g, 45,3 mmol) en THF (100 ml) se le añadió NaH (1,90 g, 47,5 mmol, 60 % de dispersión en aceite mineral) a 0

°C, luego la mezcla se agitó a 20ºC durante 2 horas. Se añadió 2-bromoacetato de etilo (11,3 g, 67,9 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (200 ml) y se extrajo con DCM (200 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (250 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 80 g, eluyente de un gradiente de acetato de etilo al 14 ~ 90 %/éter de petróleo @ 65 ml/min) para dar N-(4-bromobencil)-N-tosilglicinato de etilo (18,9 g, rendimiento: 98%) como un sólido amarillo claro.

Paso 3. Síntesis de N-(4-bromobencil)-N-tosilglicina

A una solución de N-(4-bromobencil)-N-tosilglicinato de etilo (18,9 g, 44,3 mmol) en THF (150 ml), H_2O (75 ml) y MeOH (150 ml) se le añadió $LiOH.H_2O$ (5,58 g, 133 mmol), la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó en H_2O (260 ml), después se acidificó con HCl acuoso 1 N hasta pH = 2 y se extrajo con DCM (230 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4anhidro, se filtró y se concentró para dar N-(4-bromobencil)-N-tosilglicina (17,5 g, bruto) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso 4. Síntesis de cloruro de N-(4-bromobencil)-N-tosilglicinoilo

Una solución de N-(4-bromobencil)-N-tosilglicina (17,5 g, 43,9 mmol) en $SOCl_2$ (100 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar cloruro de N-(4-bromobencil)-N-tosilglicinoilo (18,5 g, bruto) en forma de un sólido amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso 5. Síntesis de 6-bromo-2-tosil-2,3-dihidroisoquinolin-4(1H)-ona

A una solución de cloruro de N-(4-bromobencil)-N-tosilglicinoilo (18,5 g, 44,4 mmol) en DCM (600 ml) se le añadió $AlCl_3$ (23,7 g, 178 mmol) a 0 °C en pequeñas porciones, la mezcla se agitó a 20ºC durante 3 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó con NaOH acuoso 2 N hasta pH = 14 y se diluyó con H_2O (400 ml), después se separó. La fase acuosa se extrajo con DCM (400 ml x 2), la capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 80 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 22-45 %/éter de petróleo @ 60 ml/min) para dar 6-bromo-2-tosil-2,3-dihidroisoquinolin-4(1H)-ona (9,00 g, rendimiento: 47 % para tres etapas) como un sólido

amarillo claro.

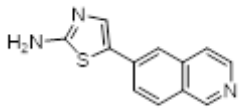
Paso 6. Síntesis de 6-bromoisoquinolin-4-ol

A una solución de 6-bromo-2-tosil-2,3-dihidroisoquinolin-4(1H)-ona (9,00 g, 23,7 mmol) en EtOH (150 ml) se añadió EtONa (6,44 g, 94,7 mmol) a 0° C, la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso 1 N hasta pH = 6 y se extrajo con EtOAc (200 ml x 5). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 40 g, eluyente de gradiente de MeOH/DCM al 5~10 % @ 60 ml/min) para dar 6-bromoisoquinolin-4-ol (4,20 g, rendimiento: 73%) como un sólido amarillo claro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,10 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,82 (1H, s), 10,64 (1H, brs).

Intermedio 4

5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina



Intermedio 4

Paso 1. Síntesis de (E)-6-(2-etoxivinil)isoquinolina

Una mezcla de 6-bromoisoquinolina (1,00 g, 4,81 mmol), 2-[(E)-2-etoxivinil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,50 g, 7,57 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (352 mg, 0,481 mmol), Na_2CO_3 (1,53 g, 14,4 mmol) en dioxano (8 ml) y H_2O (2 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. Luego la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 0 ~ 30 %/éter de petróleo @ 40 ml/min) para dar Int-4c (900 mg, rendimiento: 94 %) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 1,29 (3H, t, J = 6,8 Hz), 3,98 (2H, q, J = 6,8 Hz), 6,04 (1H, d, J = 12,8 Hz), 7,53 (1H, d, J = 12,8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,69 (1H, s), 7,74 (1H, dd, J = 8,8, 1,6 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,40 (1H, d, J = 6,0 Hz), 9,16 (1H, s).

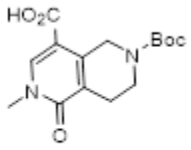
Paso 2. Síntesis de 5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina

A una solución de (E)-6-(2-etoxivinil)isoquinolina (1,10 g, 5,52 mmol) en dioxano (10 ml) y H_2O (10 ml) se añadió en porciones NBS (1,08 g, 6,07 mmol) a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante30 minutos, luego se añadió tiourea (462 mg, 6,07 mmol) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de MeOH/DCM al 0~15 % @ 25 ml/min), después se trituró con MeOH (10 ml) para dar 5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina (500 mg, rendimiento: 40%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ7,67 (2H, brs), 7,81-7,91 (2H, m), 8,00 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,07 (1H, dd, J = 8,8, 1,6 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,49 (1H, d, J = 6,0 Hz), 9,39 (1H, s).

Intermedio 5

Ácido 6-(terc-butoxicarbonil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-2,6-naftiridin-4-carboxílico



Intermedio 5

Paso 1. Síntesis de (E)-3-(2-(dimetilamino)vinil)isonicotinonitrilo

A una solución de 3-metilisonicotinonitrilo (4,66 g, 39,4 mmol) en DMF anhidro (50 ml) se le añadió DMF-DMA (9,40 g, 78,9 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 145ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar (E)-3-(2-(dimetilamino)vinil)isonicotinonitrilo (6,80 g, rendimiento: 99%) en forma de un sólido marrón.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ2,92 (6H, s), 5,03 (1H, d, J = 13,2 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 5,2, 0,8 Hz), 7,64 (1H, d, J = 13,2 Hz), 8,08 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,87-8,95 (1H, m).

Paso 2. Síntesis de 2,6-naftiridin-1(2H)-ona

A una solución de (E)-3-(2-(dimetilamino)vinil)isonicotinonitrilo (6,80 g, 39,3 mmol) en EtOH (70 ml) se añadió HBr (46,3 g, 274 mmol, 48 % acuoso) a 20 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, luego se diluyó con DCM (100 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentraó. El residuo se purificó mediante Combi Flash (0% a 100% EtOAc en PE) para dar 2,6-naftiridin-1(2H)-ona (4,32 g, rendimiento: 75%) como

un sólido de color marrón claro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,67 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,32 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,96 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,61 (1H, d, J = 5,2 Hz), 9,06 (1H, d, J = 0,8 Hz), 11,63 (1H, brs).

Paso 3. Síntesis de 2-metil-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

A una solución de 2,6-naftiridin-1(2H)-ona (4,32 g, 29,6 mmol) en DMF anhidro (50 ml) se le añadió NaH (4,73 g, 118 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) y MeI (9,44 g, 66,5 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 4 horas, luego a 20 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (30 ml) a 0 °C y luego se concentró. El residuo se purificó mediante Combi Flash (0% a 100% EtOAc en PE) para dar 2-metil-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (1,60 g, rendimiento: 33%) como un sólido amarillo claro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,53 (3H, s), 6,73 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,62 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,00 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,63 (1H, d, J = 5,2 Hz), 9,06 (1H, d, J = 0,8 Hz).

Paso 4. Síntesis de 2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

Se desgasificó una mezcla de 2-metil-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (1,60 g, 9,99 mmol) y PtO_2 (1,13 g, 4,99 mmol) en EtOH anhidro (20 ml) y se purgó con H_2 durante 3 veces, y después la mezcla se agitó a 20ºC durante 18 horas en una atmósfera de H_2 (50 psi). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró para dar 2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (1,63 g, rendimiento: 99 %) como un sólido gris claro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,27 (2H, t, J = 5,2 Hz), 2,84 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,38 (3H, s), 3,57 (2H, s) , 5,92 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,42 (1H, d, J = 6,8 Hz).

Paso 5. Síntesis de 6-metil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-naftiridina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (1,63 g, 9,93 mmol) en DCM anhidro (20 ml) se le añadió TEA (3,01 g , 29,8 mmol) y Boc_2O (2,38 g, 10,9 mmol). La mezcla se agitó a 20ºC durante 1 hora. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con DCM (30 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Combi Flash (0% a 80% EtOAc en PE) para dar 6-metil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-naftiridina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (2,49 g, rendimiento: 91%) como aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 1,41 (9H, s), 2,41 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,39 (3H, s), 3,49 (2H, t, J = 5,6 Hz) , 4,28 (2H, s), 6,06 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,51 (1H, d, J = 7,2 Hz).

Paso 6. Síntesis de 8-bromo-6-metil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-naftiridina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 6-metil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-naftiridina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (2,49 g, 9,42 mmol) en MeCN (30 ml) se añadió NBS (1,84 g, 10,4 mmol). La mezcla se agitó a 20ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con DCM (30 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Combi Flash (0 % a 60 % de EtOAc en PE) para dar el compuesto 7 8-bromo-6-metil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2,6- naftiridina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (3,09 g, rendimiento: 93%) como un sólido amarillo claro.

^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 1,42 (9H, s), 2,39-2,48 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,36 (3H, s), 3,50 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,25 (2H, s), 7,99 (1H, s).

Paso 7. Síntesis de 6-metil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-naftiridin-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-(terc-butil)8-etilo

Una mezcla de 8-bromo-6-metil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-naftiridina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 2,91 mmol), Pd(OAc)$_2$ (131 mg, 0,582 mmol), K_2CO_3 (805 mg, 5,83 mmol) y dppp (480 mg, 1,17 mmol) en DMF anhidro (2 ml) y EtOH (10 ml) se desgasificó y se purgó con CO durante 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 horas en una atmósfera de CO (50 psi). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante Combi Flash (0% a 50% EtOAc en PE) para dar 6-metil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-naftiridina-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-(terc-butilo) 8 etilo (860 mg, rendimiento: 56%) como un aceite de color amarillo claro.

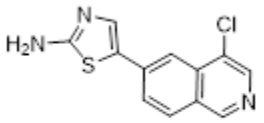
Paso 8. Síntesis de ácido 6-(terc-butoxicarbonil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-2,6-naftiridin-4-carboxílico

A una solución de 6-metil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-naftiridina-2,8(1H)-dicarboxilato de 2-(terc-butilo) 8-etilo (860 mg, 2,56 mmol) en THF (10 ml) y H_2O (2,5 ml) se añadió LiOH.H_2O (214 mg, 5,11 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (25 ml), se lavó con EtOAc (25 ml x 2). La capa acuosa se acidificó con HCl acuoso 1 N hasta pH = 5, luego se extrajo con EtOAc (30 ml x 2) y DCM/MeOH (30 ml x 3, 10/1). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar ácido 6-(terc-butoxicarbonil)-2-metil-1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-2,6-naftiridina-4-

carboxílico (200 mg, rendimiento: 24%) como un sólido blanco.

Intermedio 6

5-(4-cloroisoquinolin-6-il)tiazol-2-amina



Intermedio 6

Paso 1. Síntesis de 6-bromo-4-cloroisoquinolina

Una solución de 6-bromoisoquinolina (500 mg, 2,40 mmol) en SO_2Cl_2 (5 ml) se agitó a 40 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a Na_2CO_3 acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x3). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 0 ~ 7 %/éter de petróleo @ 30 ml/min) para dar 6-bromo-4-yodoisoquinolina (270 mg, rendimiento: 46%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,41 (1H, s), 8,63 (1H, s), 9,14 (1H,s).

Paso 2. Síntesis de (E)-4-cloro-6-(2-etoxivinil)isoquinolina

Una mezcla de 6-bromo-4-cloroisoquinolina (270 mg, 1,11 mmol), 2-[(E)-2-etoxivinil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (331 mg, 1,67 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (81 mg, 0,11 mmol) y Na_2CO_3 (354 mg, 3,34 mmol) en dioxano (4 ml) y H_2O (1 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 por 3 veces. Luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 0 ~ 15 %/éter de petróleo @ 40 ml/min) para dar (E)-4-cloro-6-(2-etoxivinil)isoquinolina (140 mg, rendimiento: 54%) como un sólido amarillo.

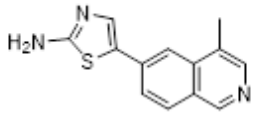
Paso 3. Síntesis de 5-(4-cloroisoquinolin-6-il)tiazol-2-amina

A una solución de (E)-4-cloro-6-(2-etoxivinil)isoquinolina (140 mg, 0,599 mmol) en dioxano (5 ml) y H_2O (5 ml) se le añadió NBS (117 mg, 0,659 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Luego se añadió tiourea (50 mg, 0,66 mmol) a 25 °C. La mezcla

resultante se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se trituró con MeOH (2 ml) para dar 5-(4-cloroisoquinolin-6-il)tiazol-2-amina (100 mg, rendimiento: 64%) en forma de un sólido amarillo.

Intermedio 7

5-(4-metilisoquinolin-6-il)tiazol-2-amina



Intermedio 7

Paso 1. Síntesis de 6-bromo-4-metilisoquinolina

Una mezcla del compuesto Int-2 (827 mg, 3,29 mmol), trimetilboroxina (1,10 g, 3,29 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (241 mg, 0,329 mmol) y K_3PO_4 (1,40 g, 6,59 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante Combi Flash (0% a 15% EtOAc en PE) para dar 6-bromo-4-metilisoquinolina (250 mg, rendimiento: 34%) como un aceite amarillo.

Paso 2. Síntesis de (E)-6-(2-etoxivinil)-4-metilisoquinolina

Una mezcla de 6-bromo-4-metilisoquinolina (250 mg, 1,13 mmol), éster de pinacol del ácido (E)-1-etoxieten-2-borónico (267 mg, 1,35 mmol), Na_2CO_3 (239 mg, 2,25 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (83 mg, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H_2O (1 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante Combi Flash (0% a 30% EtOAc en PE) para dar (E)-6-(2-etoxivinil)-4-metilisoquinolina (200 mg, rendimiento: 83%) como aceite amarillo.

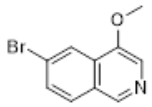
Paso 3. Síntesis de 5-(4-metilisoquinolin-6-il)tiazol-2-amina

A una solución de (E)-6-(2-etoxivinil)-4-metilisoquinolina (200 mg, 937,76 umol) en 1,4-

dioxano (3 ml) y H_2O (3 ml) se le añadió NBS (184 mg, 1,03 mmol) a 0 °C. Luego la mezcla de reacción se agitó a 25ºC durante 0,5 horas. Se añadió tiourea (79 mg, 1,0 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se trituró con MeOH (10 ml) para dar 5-(4-metilisoquinolin-6-il)tiazol-2-amina (150 mg, rendimiento: 66%) como un sólido amarillo.

Intermedio 8

6-bromo-4-metoxiisoquinolina



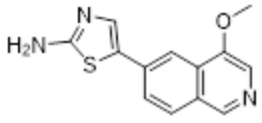
Intermedio 8

A una solución del compuesto Int-3 (300 mg, 1,34 mmol) en DMF anhidro (4 ml) se le añadió NaH (64 mg, 1,6 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C, la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Se añadió MeI (247 mg, 1,74 mmol) a la mezcla de reacción anterior a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 4 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo al 20%~25% @ 25 ml/min) para dar 6-bromo-4-metoxiisoquinolina (60 mg, rendimiento: 19%) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ4,05 (3H, s), 7,85 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,21-8,28 (2H, m), 8,97 (1H, s).

Intermedio 9

5-(4-metoxiisoquinolin-6-il)tiazol-2-amina



Intermedio 9

Paso 1. Síntesis de (5-bromotiazol-2-il)(4-metoxibencil)carbamato de terc-butilo

A una mezcla de (5-bromotiazol-2-il)carbamato de terc-butilo (2,00 g, 7,16 mmol),

PMBOH (1,98 g, 14,3 mmol) y PPh_3 (4,13 g, 15,8 mmol) en THF (20 ml) se añadió DIAD (3,19 g, 15,8 mmol) a 0 °C, la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos, luego a 20 °C durante 2 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 0 ~ 2 %/éter de petróleo @ 35 ml/min) para dar (5-bromotiazol-2-il)(4-metoxibencil)carbamato de terc-butilo (2,20 g, rendimiento: 77%) como un sólido blanco.

Paso 2. Síntesis de (4-metoxibencil)(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo

A una solución de (5-bromotiazol-2-il)(4-metoxibencil)carbamato de terc-butilo (1,70 g, 4,26 mmol) en THF anhidro (20 ml) se le añadió n-BuLi (1,7 ml, 4,25 mmol, 2,5 M) en hexano) gota a gota a -78ºC bajo una atmósfera de N_2, la mezcla se agitó a -78ºC durante 0,5 horas. Se añadió Bis-Pin (1,41 g, 5,53 mmol) en THF anhidro (5 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a -78 °C durante otras 1,5 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado acuoso (20 ml) y se diluyó con H_2O (20 ml), se extrajo con EtOAc (40 ml x3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (60 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 40 g, eluyente de un gradiente de acetato de etilo al 8 ~ 40 %/éter de petróleo @ 45 ml/min) para dar (4-metoxibencil)(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo (1,30 g, rendimiento: 68%) como un sólido amarillo claro.

Paso 3. Síntesis de (4-metoxibencil)(5-(4-metoxiisoquinolin-6-il)tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo

A una solución de (4-metoxibencil)(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo (120 mg, 0,504 mmol) y el compuesto Int-8 (450 mg, 1,01 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y H_2O (1,2 ml) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (55 mg, 0,076 mmol) y Na_2CO_3 (107 mg, 1,01 mmol) en una atmósfera de N_2, la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 55~58 %/éter de petróleo @ 25 ml/min) para dar (4-metoxibencil)(5-(4-metoxiisoquinolin-6-il)tiazol-2-il)carbamato de terc-

butilo (160 mg, rendimiento: 67%) como un sólido amarillo claro.

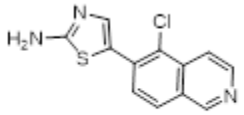
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,56 (9H, s), 3,80 (3H, s), 4,09 (3H, s), 5,30 (2H, s), 6,81-6,88 (2H, m), 7,30- 7,39 (2H, m), 7,82-7,88 (2H, m), 7,93 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,07 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,85 (1H, s).

Paso 4. Síntesis de 5-(4-metilisoquinolin-6-il)tiazol-2-amina

Se agitó una solución de (4-metoxibencil)(5-(4-metoxiisoquinolin-6-il)tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo (160 mg, 0,335 mmol) en TFA (5 ml) a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se basificó con NaOH acuoso 2 N hasta pH = 10 y se diluyó en H_2O (30 ml), se extrajo con DCM/MeOH (30 ml x 3, 10/1). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 4 g, eluyente de gradiente de MeOH/DCM al 6~7 % @ 25 ml/min) para dar 5-(4-metoxiisoquinolin-6-ilo)tiazol-2-amina (54 mg, rendimiento: 63%) como un sólido amarillo.

Intermedio 10

5-(5-cloroisoquinolin-6-il)tiazol-2-amina



Intermedio 10

Paso 1. Síntesis de 6-bromo-5-cloroisoquinolina

A una mezcla de 6-bromoisoquinolina (500 mg, 2,40 mmol) en H_2SO_4 conc. (10 mL) se añadió NCS (1,80 g, 13,5 mmol) a 0 °C, después la mezcla se agitó a 50 °C durante 24 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se vertió lentamente en Na_2CO_3 acuoso saturado (100 ml) a 0 °C y se extrajo con EA (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, anhidro, se filtró y concentró para dar 6-bromo-5-cloroisoquinolina (580 mg, rendimiento: >99%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,76-7,80 (1H, m), 7,80-7,85 (1H, m), 8,06 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 8,68 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 9,26 (1H, s).

Paso 2. Síntesis de (E)-5-cloro-6-(2-etoxivinil)isoquinolina

Una mezcla de 6-bromo-5-cloroisoquinolina (300 mg, 1,24 mmol), 2-[(E)-2-etoxivinil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (368 mg, 1,86 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (91 mg, 0,12 mmol) y

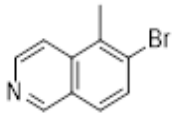
Na_2CO_3 (393 mg, 3,71 mmol) en dioxano (4 ml) y H_2O (1 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 por 3 veces. Luego la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 0 ~ 16 %/éter de petróleo @ 40 ml/min) para dar (E)-5-cloro-6-(2-etoxivinil)isoquinolina (240 mg, rendimiento: 83%) como un sólido amarillo.

Paso 3. Síntesis de 5-(5-cloroisoquinolin-6-il)tiazol-2-amina

A una solución de (E)-5-cloro-6-(2-etoxivinil)isoquinolina (240 mg, 1,03 mmol) en dioxano (3 ml) y H_2O (3 ml) se le añadió NBS (201 mg, 1,13 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Luego se añadió tiourea (86 mg, 1,1 mmol) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se trituró conEtOAc (3 ml) para dar 5-(5-cloroisoquinolin-6-il)tiazol-2-amina (210 mg, rendimiento: 78%) en forma de un sólido amarillo.

Intermedio 11

6-bromo-5-metilisoquinolina



Intermedio 11

Paso 1 - Síntesis de (3-bromo-2-metilfenil)metanol

A una solución de ácido 3-bromo-2-metilbenzoico (10,0 g, 46,5 mmol) en THF anhidro (100 ml) se le añadió $BH_3.Me_2S$ (6,98 ml, 10 M) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso 1 N (30 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar (3-bromo-2-metilfenil)metanol (9,00 g, rendimiento: 96%) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2,45 (3H, s), 4,74 (2H, s), 7,08 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,0 Hz).

Paso 2. Síntesis de 1-bromo-3-(bromometil)-2-metilbenceno

A una solución de (3-bromo-2-metilfenil)metanol (9,00 g, 44,8 mmol) en DCM (100 ml)

se añadió PBr_3 (12,1 g, 44,8 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con Na_2CO_3 acuoso saturado (70 ml) a 25 °C y se extrajo con EtOAc (70 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 1/0 a 10/1) para dar 1-bromo-3-(bromometil)-2-metilbenceno (10,0 g, rendimiento: 85%) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2,40 (3H, s), 4,44 (2H, s), 6,94 (1H, t, *J* = 7,6 Hz), 7,17 (1H, d, *J* = 6,4 Hz), 7,44 (1H, d, *J* = 8,0 Hz).

Paso 3. Síntesis de 2-(3-bromo-2-metilfenil)acetonitrilo

A una solución de 1-bromo-3-(bromometil)-2-metilbenceno (10,0 g, 37,9 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadieron KF (11,0 g, 189 mmol) y TMSCN (18,8 g, 189 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 25ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con EtOAc (70 mL x3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1 a 5/1) para dar 2-(3-bromo-2-metilfenil)acetonitrilo (6,50 g, rendimiento: 82%) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2,45 (3H, s), 3,74 (2H, s), 7,09 (1H, t, *J* = 7,6 Hz), 7,33 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,57 (1H, d, *J* = 8,0 Hz).

Paso 4. Síntesis de 2-(3-bromo-2-metilfenil)etan-1-amina

A una solución de 2-(3-bromo-2-metilfenil)acetonitrilo (6,00 g, 28,6 mmol) en THF anhidro (100 ml) se le añadió $BH_3.Me_2S$ (5,71 ml, 10 M) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso 1 N (20 ml) a 25 °C y se concentró. Luego la mezcla se basificó con NaOH acuoso 2 N a pH = 10 y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar 2-(3-bromo-2-metilfenil)etan-1-amina (5,00 g, rendimiento: 82%) como un aceite incoloro.

Paso 5. Síntesis de N-(3-bromo-2-metilfenetil)formamida

A una solución de HCOOH (2,24 g, 46,7 mmol) en THF (100 ml) se le añadió CDI (7,57 g, 46,7 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25ºC durante 0,5 horas. Luego se añadió 2-(3-bromo-2-metilfenil)etan-1-amina (5,00 g, 23,4 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C y se agitó a 25 °C durante otra 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se

purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1 a 1/1) para dar N-(3-bromo-2-metilfenetil)formamida (3,20 g, rendimiento: 57%) como aceite incoloro.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2,45 (3H, s), 2,94 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,54 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,64 (1H, brs), 6,95- 7,05 (1H, m), 7,08-7,13 (1H, m), 7,48 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,18 (1H, s).

Paso 6. Síntesis de 6-bromo-5-metil-3,4-dihidroisoquinolina

Una solución de N-(3-bromo-2-metilfenetil)formamida (1,00 g, 4,13 mmol) en PPA (5 ml) se agitó a 120 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con $NH_3.H_2O$ acuoso al 30 % hasta pH = 9 y se extrajo con EtOAc (60 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (25 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar 6-bromo-5-metil-3,4-dihidroisoquinolina (800 mg, rendimiento: 86%) como un aceite amarillo.

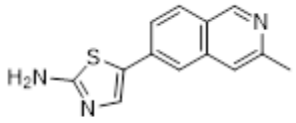
Paso 7. Síntesis de 6-bromo-5-metilisoquinolina

A una solución de 6-bromo-5-metil-3,4-dihidroisoquinolina (800 mg, 3,57 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió MnO_2 (931 mg, 10,7 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 100ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1 a 3/1) para dar 6-bromo-5-metilisoquinolina (500 mg, rendimiento: 59%) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2,70 (3H, s), 7,53-7,76 (3H, m), 8,52 (1H, d, J = 6,0 Hz), 9,13 (1H, s).

Intermedio 12

5-(3-metilisoquinolin-6-il)tiazol-2-amina



Intermedio 12

Paso 1. Síntesis de 6-bromo-3-metilisoquinolina

A una solución de (4-bromofenil)metanamina (10,0 g, 53,8 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió 1,1-dimetoxipropan-2-ona (6,98 g, 59,1 mmol) y $MgSO_4$ (20,0 g, 166 mmol). La mezcla se agitó a 40ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se añadió $NaBH_3CN$ (4,05 g, 64,5 mmol) y se agitó a 25 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se enfrió a -10 °C y se añadió gota a gota $ClSO_3H$ (52,5 g, 451

mmol) a -10 °C. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 10 minutos y se vertió en hielo. Luego la mezcla se basificó con NaOH acuoso 2 N a pH = 10 y se extrajo con DCM (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante Combi Flash (0% a 30% EtOAc en PE) para dar 6-bromo-3-metilisoquinolina (2,30 g, rendimiento: 19%) como un sólido blanco.

Paso 2. Síntesis de (E)-6-(2-etoxivinil)-3-metilisoquinolina

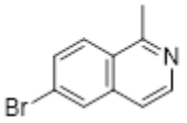
Una mezcla de 6-bromo-3-metilisoquinolina (500 mg, 2,25 mmol), 2-[(E)-2-etoxivinil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (535 mg , 2,70 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (165 mg, 0,225 mmol), Na_2CO_3 (477 mg, 4,50 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H_2O (1 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y después la mezcla se agitó a 90ºC durante 12 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (25 mL) y se extrajo con EtOAc (25 mL x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante Combi Flash (0% a 30% EtOAc en PE) para dar (E)-6-(2-etoxivinil)-3-metilisoquinolina (370 mg, rendimiento: 77%) como un sólido amarillo.

Paso 3. Síntesis de 5-(3-metilisoquinolin-6-il)tiazol-2-amina

A una solución de (E)-6-(2-etoxivinil)-3-metilisoquinolina (170 mg, 0,797 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y H_2O (2 ml) se le añadió NBS (156 mg, 0,877 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Se añadió tiourea (67 mg, 0,88 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 3,5 horas. La reacción se concentró y el producto bruto se trituró con MeOH (10 ml) para dar 5-(3-metilisoquinolin-6-il)tiazol-2-amina (80 mg, rendimiento: 42%) como un sólido amarillo.

Intermedio 13

6-bromo-1-metilisoquinolina



Intermedio 13

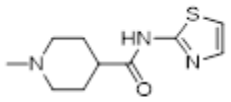
A una mezcla de 6-bromo-1-cloroisoquinolina (3,00 g, 12,4 mmol), TMEDA (719 mg, 6,19 mmol), Fe(acac)3 (437 mg, 1,24 mmol) en THF anhidro (5 ml) se le añadió MeMgBr (5,4 ml, 3

M en Et2O) en atmósfera de N2 a 0°C. Luego la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo al 0 ~ 7 % @ 45 ml/min) para dar 6-bromo-1-metilisoquinolina (1,90 g, rendimiento: 69%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 2,87 (3 H, s), 7,34 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,85-7,95 (2H, m), 8,33 (1H, d, J = 6,0 Hz).

Intermedio 14

1-metil-N-(tiazol-2-il)piperidin-4-carboxamida



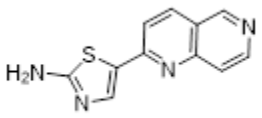
Intermedio 14

A una suspensión de tiazol-2-amina (2,00 g, 20,0 mmol), ácido 1-metilpiperidin-4-carboxílico (4,29 g, 30,0 mmol) en piridina (20 ml) se le añadió Et_3N (4,04 g, 39,9 mmol) y T_3P (38,1 g, 59,9 mmol 50 % en EtOAc) a 10-15 °C. Luego la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se convirtió en una solución amarilla a partir de la suspensión. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se basificó con NaOH acuoso 1 N hasta pH = 11, luego se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El producto bruto se trituró con PE/EtOAc (20 ml 1/1) para dar 1-metil-N-(tiazol-2-il)piperidin-4-carboxamida (3,60 g, rendimiento: 80%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 1,55-1,70 (2H, m), 1,70-1,80 (2H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 2,16 (3 H, s), 2,40-2,46 (1H, m), 2,75-2,85 (2H, m), 7,19 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 7,46 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 12,07 (1H, brs).

Intermedio 15

5-(1,6-naftiridin-2-il)tiazol-2-amina



Intermedio 15

Paso 1. Síntesis de 2-cloro-1,6-naftiridina

Una mezcla de 1,6-naftiridin-2(1H)-ona (500 mg, 3,42 mmol) en $POCl_3$ (8,25 g, 53,8 mmol) se agitó a 120 °C durante 3 horas. Después de enfriar a 25 °C, la solución resultante se concentró y el residuo se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4. El residuo se purificó mediante Combi Flash (0% a 30% EtOAc en PE) para dar 2-cloro-1,6-naftiridina (120 mg, rendimiento: 21%) como un sólido amarillo claro.

Paso 2. Síntesis de (E)-2-(2-etoxivinil)-1,6-naftiridina

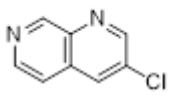
Una mezcla de 2-cloro-1,6-naftiridina (120 mg, 0,730 mmol), 2-[(E)-2-etoxivinil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (173 mg, 0,875 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (53 mg, 0,073 mmol) y Na_2CO_3 (155 mg, 1,46 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H_2O (1 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (25 mL x2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante Combi Flash (0% a 100% EtOAc en PE) para dar (E)-2-(2-etoxivinil)-1,6-naftiridina (70 mg, rendimiento: 48%) como un aceite marrón.

Paso 3. Síntesis de 5-(1,6-naftiridin-2-il)tiazol-2-amina

A una solución de (E)-2-(2-etoxivinil)-1,6-naftiridina (70 mg, 0,35 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y H_2O (3 ml) se le añadió NBS (68 mg, 0,39 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Se añadió tiourea (29 mg, 0,39 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 4,5 horas. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante Combi Flash (0% a 5% MeOH en DCM) para dar 5-(1,6-naftiridin-2-il)tiazol-2-amina (50 mg, rendimiento: 63%) como un sólido amarillo.

Intermedio 16

3-cloro-1,7-naftiridina



Intermedio 16

Paso 1. Síntesis de 3-bromo-5-cloro-2-metilpiridina

A una solución de 5-bromo-6-metilpiridin-3-amina (2,40 g, 12,8 mmol) en CH_3CN (25 ml)

se le añadió nitrito de isoamil (3,01 g, 25,7 mmol) y $CuCl_2$ (4,31 g, 32,1 mmol) a 25°C. La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 10/1) para dar 3-bromo-5-cloro-2-metilpiridina (2,20 g, rendimiento: 83%) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2,64 (3H, s), 7,83 (1H, d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,40 (1H, d, *J* = 2,0 Hz).

Paso 2. Síntesis de 3-bromo-2-(bromometil)-5-cloropiridina

A una solución de 3-bromo-5-cloro-2-metilpiridina (1,00 g, 4,84 mmol) en DCE (20 ml) se le añadió NBS (1,29 g, 7,27 mmol) y BPO (235 mg, 0,969 mmol) a 25° C. La mezcla se calentó a 70 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 10/1) para dar 3-bromo-2-(bromometil)-5-cloropiridina (1,10 g, rendimiento: 72%) como aceite incoloro.

Paso 3. Síntesis de 3-bromo-5-cloropicolinaldehído

A una solución de 3-bromo-2-(bromometil)-5-cloropiridina (1,10 g, 3,85 mmol) en CH_3CN (12 ml) se le añadió NMO (903 mg, 7,71 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25ºC durante 0,5 horas. La mezcla de reacción luego se inactivó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 10/1) para dar 3-bromo-5-cloropicolinaldehído (500 mg, rendimiento: 56%) como un sólido amarillo claro.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,64 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 10,12 (1H, s).

Paso 4. Síntesis de 5-cloro-3-((trimetilsilil)etinil)picolinaldehído

A una solución de 3-bromo-5-cloropicolinaldehído (400 mg, 1,81 mmol) en THF (5 ml) se le añadió CuI (35 mg, 0,18 mmol), Et_3N (918 mg, 9,07 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (127 mg, 0,181 mmol), etinil(trimetil)silano (267 mg, 2,72 mmol) a 25 °C en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción luego se inactivó con H_2O (25 mL) y se extrajo con EtOAc (25 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se

purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 10/1) para dar 5-cloro-3-((trimetilsilil)etinil)picolinaldehído (250 mg, rendimiento: 58%) como goma amarilla.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0,31 (9H, s), 7,92 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,66 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 10,36 (1H, s).

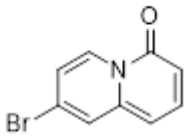
Paso 5. Síntesis de 3-cloro-1,7-naftiridina

Se agitó una solución de 5-cloro-3-((trimetilsilil)etinil)picolinaldehído (250 mg, 1,05 mmol) en NH_3/MeOH 7 N (20 ml) a 80 °C durante 12 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 5/1) para dar 3-cloro-1,7-naftiridina (50 mg, rendimiento: 29%) como un sólido marrón.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 8,10 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,60 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 8,88 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 9,46 (1H, s).

Intermedio 17

8-bromo-4H-quinolizin-4-ona



Intermedio 17

Paso 1. Síntesis de 8-bromo-4-oxo-4H-quinolizina-3-carboxilato de etilo

A una solución de LDA (1,9 ml, 3,80 mmol, 2 M en THF) en THF (20 ml) se le añadió una solución de 4-bromo-2-metilpiridina (500 mg, 2,91 mmol) en THF (4 ml) gota a gota durante 10 minutos a -65 °C. Después de agitar a -65 °C durante 40 minutos, se añadió gota a gota una solución de 2-(etoximetileno)propanodioato de dietilo (755 mg, 3,49 mmol) en THF (2 ml) a la mezcla de reacción durante 20 minutos. La mezcla se calentó lentamente hasta 25ºC y se agitó durante otras 2,5 horas. La reacción se inactivó con NH_4Cl saturado acuoso (25 ml), y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en tolueno (4 ml) y se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante Combi Flash (0% a 60% EtOAc en PE) para dar el compuesto **2** (230 mg, rendimiento: 27%) como un sólido

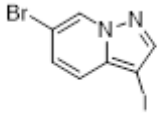
amarillo.

Paso 2. Síntesis de 8-bromo-4H-quinolizin-4-ona

Una mezcla de 8-bromo-4-oxo-4H-quinolizina-3-carboxilato de etilo (330 mg, 1,11 mmol) en HCl acuoso 6 N (6 ml) se agitó a 100 °C durante 12 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH acuoso1 N a 0 °C y se extrajo con EtOAc (25 ml x2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante Combi Flash (0% a 60% EtOAc en PE) para dar 8-bromo-4H-quinolizin-4-ona (70 mg, rendimiento: 28%) como un sólido amarillo.

Intermedio 18

6-bromo-3-yodopirazolo[1,5-a]piridina



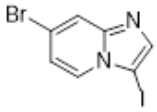
Intermedio 18

A una solución de 6-bromopirazolo[1,5-a]piridina (200 mg, 1,02 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió NIS (251 mg, 1,12 mmol), luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se filtró. El sólido se lavó con agua (10 ml x 2) y se secó para dar 6-bromo-3-yodopirazolo[1,5-a]piridina (300 mg, rendimiento: 91%) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,40-7,55 (2H, m), 8,15 (1H, s), 9,12-9,21 (1H, m).

Intermedio 19

7-bromo-3-yodoimidazo[1,2-a]piridina



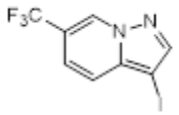
intermedio 19

A una solución de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina (900 mg, 4,57 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió NIS (1,39 g, 6,17 mmol), la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para proporcionar el compuesto **2** (850 mg, rendimiento: 58%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,06 (1H, dd, J = 7,2, 1,6 Hz), 7,69 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,01 (1H, d, J = 7,6 Hz).

Intermedio 20

3-yodo-6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridina



Intermedio 20

Paso 1. Síntesis de 6-yodopirazolo[1,5-a]piridina

Una mezcla de 6-bromopirazolo[1,5-a]piridina (2,00 g, 10,2 mmol), CuI (193 mg, 1,02 mmol), NaI (4,56 g, 30,5 mmol) y DMEDA (358 mg, 4,06 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces a 0 °C. Luego la mezcla resultante se agitó a 110ºC durante 2,5 días en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se enfrió a 0 °C, después se añadieron CuI (193 mg, 1,02 mmol), NaI (4,56 g, 30,5 mmol) y DMEDA (358 mg, 4,06 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces a 0 °C y se agitó a 110 °C durante 4 días en una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (20 mL x2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para proporcionar 6-yodopirazolo[1,5-a]piridina (2,10 g, rendimiento: 68 %, pureza: 80 %) como aceite amarillo.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 6,58-6,66 (1H, m), 7,36 (1H, dd, J = 8,8, 1,2 Hz), 7,54 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,93 (1H , d, J = 2,0 Hz), 9,03-9,08 (1H, m).

Paso 2. Síntesis de 6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridina

Se desgasificó una mezcla de 6-yodopirazolo[1,5-a]piridina (2,10 g, 6,88 mmol, pureza: 80%), CuI (5,24 g, 27,5 mmol) en DMF (30 ml) y se purgó con N_2 durante 3 veces, luego se añadió con una jeringa el $FSO_2CF_2CO_2Me$ (5,29 g, 27,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 40 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró, la torta de filtración se lavó con DMF (15 ml x 2), luego se añadió CuI (5,24 g, 27,5 mmol) al filtrado combinado y la mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego se añadió con una jeringa $FSO_2CF_2CO_2Me$ (5,29 g, 27,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se ajustó a pH = 7, luego se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc

(100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar 6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridina (7,20 g, bruto) como un aceite marrón.

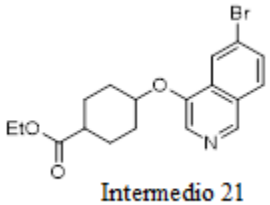
Paso 3. Síntesis de 3-yodo-6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridina

Una solución de 6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridina (7,20 g, 7,32 mmol) y NIS (1,81 g, 8,05 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para proporcionar 3-yodo-6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridina (100 mg, rendimiento: 4%) como un sólido de color amarillo claro.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,34 (1H, dd, *J* = 9,2, 1,2 Hz), 7,60 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 8,10 (1H, s), 8,81 (1H, s).

Intermedio 21

4-((6-bromoisoquinolin-4-il)oxi)ciclohexano-1-carboxilato de etilo

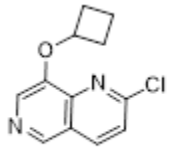


Intermedio 21

Una mezcla del compuesto Int-3 (500 mg, 2,23 mmol), 4-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de etilo (769 mg, 4,46 mmol), TMAD (1,15 g, 6,69 mmol), n-Bu_3P (1,35 g, 6,69 mmol) mmol) en tolueno anhidro (40 ml) se agitó a 110 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante Combi Flash (0 % a 100 % EtOAc en PE) para dar 4-((6-bromoisoquinolin-4-il)oxi)ciclohexano-1-carboxilato de etilo (770 mg, rendimiento: 91 %) como aceite incoloro.

Intermedio 22

2-cloro-8-ciclobutoxi-1,6-naftiridina



Intermedio 22

Paso 1. Síntesis de 4-bromo-3-ciclobutoxipiridina

A una solución de 4-bromopiridin-3-ol (500 mg, 2,87 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió K_2CO_3 (794 mg, 5,75 mmol) y bromociclobutano (776 mg, 5,75 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (0% a 18% EtOAc en PE) para dar 4-bromo-3-ciclobutoxipiridina (450 mg, rendimiento: 69%) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,68-1,81 (1H, m), 1,89-1,99 (1H, m), 2,24-2,36 (2H, m), 2,49-2,59 (1H, m), 2,53-2,53 (1H, m), 4,74-4,87 (1H, m), 7,53 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,05 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,10 (1H, s).

Paso 2. Síntesis de (3-ciclobutoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo

Una mezcla de 4-bromo-3-ciclobutoxipiridina (600 mg, 2,63 mmol), $BocNH_2$ (339 mg, 2,89 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (241 mg, 0,263 mmol), Xantphos (304 mg, 0,526 mmol) y Cs_2CO_3 (2,57 g, 7,89 mmol) en dioxano (10 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se suspendió en CH_3OH (50 ml) y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (0% a 15% EtOAc en PE) para dar (3-ciclobutoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (600 mg, rendimiento: 74%) en forma de un sólido amarillo.

Paso 3. Síntesis de 3-ciclobutoxipiridin-4-amina

A una solución de (3-ciclobutoxipiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (500 mg, 1,89 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó a 20ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml), salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar 3-ciclobutoxipiridin-4-amina (350 mg, rendimiento: 94%) como aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1,55-1,68 (1H, m), 1,72-1,82 (1H, m), 1,99-2,15 (2H, m), 2,35-2,45 (2H, m), 4,61-4,73 (1H, m), 5,61 (2H, brs), 6,53 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,66-7,74 (2H, m).

Paso 4. Síntesis de 3-bromo-5-ciclobutoxipiridin-4-amina

A una solución de 3-ciclobutoxipiridin-4-amina (300 mg, 1,83 mmol) en CH_3CN (5 ml) se le añadió NBS (358 mg, 2,01 mmol). La mezcla se agitó a 20ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con Na_2SO_3 acuoso saturado (30 mL x2), $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 mL x2), agua (30 mL x2), salmuera (30 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar 3-bromo-5-ciclobutoxipiridin-4-amina (350 mg, rendimiento: 79%) como aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1,57-1,68 (1H, m), 1,74-1,84 (1H, m), 2,04-2,16 (2H, m), 2,37-2,47 (2H, m), 4,69 -4,81 (1H, m), 5,97 (2H, s), 7,72 (1H, s), 7,99 (1H, s).

Paso 5. Síntesis de (E)-3-(4-amino-5-ciclobutoxipiridin-3-il)acrilato de etilo

Una mezcla de 3-bromo-5-ciclobutoxipiridin-4-amina (350 mg, 1,44 mmol), etil (E)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2- il)prop-2-enoato (391 mg, 1,73 mmol), XPhos-Pd-G_3 (122 mg, 0,144 mmol) y K_2CO_3 (398 mg, 2,88 mmol) en dioxano (10 ml) y H_2O (1 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (0% a 50% EtOAc en PE) para dar (E)-3-(4-amino-5-ciclobutoxipiridin-3-il)acrilato de etilo (300 mg, rendimiento: 72%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz,$_{DMSO-}$*d*6) δ 1,27 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 1,56-1,69 (1H, m), 1,73-1,85 (1H, m), 2,03-2,16 (2H, m), 2,37-2,45 (2H, m), 4,19 (2H, q, *J* = 7,2 Hz), 4,67-4,80 (1H, m), 6,17 (2H, brs), 6,47 (1H, d, *J* = 16,0 Hz), 7,68 (1H, s), 7,88 (1H, d, *J* = 16,0 Hz), 8,20 (1H, s).

Paso 6. Síntesis de 8-ciclobutoxi-1,6-naftiridin-2(1H)-ona

A una solución de (E)-3-(4-amino-5-ciclobutoxipiridin-3-il)acrilato de etilo (200 mg, 0,762 mmol) en HOAc (4 ml) se le añadió n-Bu_3P (154 mg, 0,762 mmol). La mezcla se agitó a 110ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró con EtOAc (5 ml) para dar 8-ciclobutoxi-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (200 mg, rendimiento: 81%) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1,58-1,72 (1H, m), 1,77-1,89 (1H, m), 2,17-2,29 (2H, m), 2,41-2,49 (2H, m), 4,85 -4,99 (1H, m), 6,60 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,99 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 8,08 (1H, s), 8,48 (1H, s), 11,52 (1H, brs).

Paso 7. Síntesis de 2-cloro-8-ciclobutoxi-1,6-naftiridina

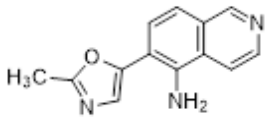
Una mezcla de 8-ciclobutoxi-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (130 mg, 0,601 mmol) en $POCl_3$ (3 ml) se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó

con DCM (80 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 ml x2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar 2-cloro-8-ciclobutoxi-1,6-naftiridina (150 mg, rendimiento: 92%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,64-1,79 (1H, m), 1,83-1,93 (1H, m), 2,17-2,28 (2H, m), 2,55-2,67 (2H, m), 5,01 -5,10 (1H, m), 7,92 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,37 (1H, s), 8,75 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,26 (1H, s).

Intermedio 23

6-(2-metiloxazol-5-il)isoquinolin-5-amina



Intermedio 23

Paso 1. Síntesis de 6-bromo-5-cloroisoquinolina

A H_2SO_4 (13 ml) se añadió 6-bromoisoquinolina (2,00 g, 9,61 mmol) lentamente a 0 °C. Después de agitar durante 6 minutos, se añadió en porciones KNO_3 (1,02 g, 10,1 mmol) y la mezcla se agitó a 0ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a agua helada (150 ml). Luego se añadió lentamente hidrato de amoniaco acuoso al 28% para ajustar el pH = 9. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó para dar 6-bromo-5-nitroisoquinolina (2,40 g, rendimiento: 88%) como un sólido amarillo.

Paso 2. Síntesis de 1-(5-nitroisoquinolin-6-il)etan-1-ona

A una solución de 6-bromo-5-nitroisoquinolina (3,00 g, 11,9 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estanano (6,42 g, 17,8 mmol) en tolueno anhidro (40 ml) se le añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (832 mg, 1,19 mmol) en una atmósfera de N_2, la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. Se añadieron THF (30 ml) y HCl acuoso 3 N (30 ml) a la mezcla de reacción y se agitó a 50 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se inactivó con KF acuoso saturado (40 ml), se basificó con NaOH acuoso 2 N hasta pH = 9, luego se extrajo con EtOAc (80 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 40 g, eluyente de ~55 % de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo @ 50 ml/min) para dar 1-(5-nitroisoquinolin-6-il)etano-1-ona (1,90 g, rendimiento: 63%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,70 (3H, s), 7,82 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,89 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 8,29 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,79 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 9,43 (1H, s).

Paso 3. Síntesis de 2-metil-5-(5-nitroisoquinolin-6-il)oxazol

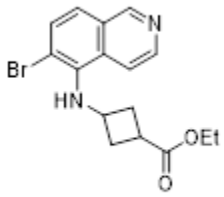
A una solución de TfOH (5,61 g, 37,4 mmol) y 1-(5-nitroisoquinolin-6-il)etan-1-ona (1,90 g, 7,47 mmol) se le añadió yodosilbenceno (4,11 g, 18,7 mmol) en MeCN (20 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 6 minutos y a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a 85ºC durante 24 horas. Enfriada a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con H_2O (20 ml), se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado a 0 °C y se extrajo con EtOAc (70 ml x 2). La capa orgánica combinada se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente de ~50 % de gradiente de EtOAc/PE @ 45 ml/min) para dar 2-metil-5-(5-nitroisoquinolin-6-il)oxazol (2,00 g, rendimiento: 63%) como un sólido amarillo.

Paso 4. Síntesis de 6-(2-metiloxazol-5-il)isoquinolin-5-amina

Una mezcla de 2-metil-5-(5-nitroisoquinolin-6-il)oxazol (2,00 g, 4,72 mmol), NH_4Cl (1,01 g, 18,9 mmol) y polvo de Fe (1,05 g, 18,9 mmol) en EtOH (30 ml) y H_2O (30 ml) se agitaron a 75ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el sólido se lavó con DCM/MeOH (20 ml x3, 10/1). El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 40 g, eluyente de 2-3 % de DCM/MeOH (1 % de $NH_3.H_2O$ como aditivo) gradiente @ 40 ml/min) para dar 6-(2-metiloxazol-5-il)isoquinolin-5-amina (400 mg, rendimiento: 37%) como un sólido amarillo.

Intermedio 24

3-((6-bromoisoquinolin-5-il)amino)ciclobutano-1-carboxilato de etilo



Intermedio 24

Paso 1. Síntesis de 6-bromoisoquinolin-5-amina

A una mezcla de 6-bromo-5-nitroisoquinolina (3,00 g, 11,9 mmol) y NH_4Cl (2,54 g, 47,4 mmol) en EtOH (30 ml) y H_2O (30 ml) se le añadió Fe en polvo (2,65 g, 47,4 mmol) con agitación y luego se agitó a 75 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 1/1) para proporcionar 6-bromoisoquinolin-5-amina (2,15 g, rendimiento: 81%) en forma de un sólido rosa.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ6,15 (2H, brs),7,23 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,10 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,45 (1H, d, J = 6,0 Hz), 9,15 (1H, s).

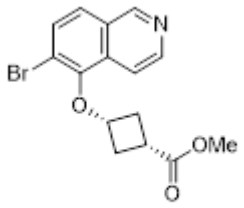
Paso 2. Síntesis de 3-((6-bromoisoquinolin-5-il)amino)ciclobutano-1-carboxilato de etilo

A una solución de 6-bromoisoquinolin-5-amina (500 mg, 2,24 mmol) y 3-oxociclobutano-1-carboxilato de etilo (574 mg, 4,03 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió $TiCl_4$ (3,40 g, 17,9 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 horas. Se añadió $NaBH_3CN$ (423 mg, 6,72 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 10 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (80 ml), después se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta pH = 8 y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se diluyó con H_2O (50 ml), después se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 2/1) para proporcionar 3-((6-bromoisoquinolin-5-il)amino)ciclobutano-1-carboxilato de etilo (270 mg, rendimiento: 29%) como un goma amarilla.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 1,15-1,18 (3H, m), 2,26-2,37 (2H, m), 2,37-2,48 (2H, m), 2,58-2,81 (1H, m), 3,86- 3,98 (1H, m), 4,01-4,10 (3H, m), 7,59 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,89-8,00 (1H, m), 8,47 -8,58 (1H, m), 9,24 (1H, s).

Intermedio 25

(1s,3s)-3-((6-bromoisoquinolin-5-il)oxi)ciclobutano-1-carboxilato de metilo



Intermedio 25

Paso 1. Síntesis de 6-bromoisoquinolin-5-ol

A una solución de isoquinolin-5-ol (1,00 g, 6,89 mmol) en $CHCl_3$ (18 ml) y MeOH (2 ml) se le añadió la solución de 2,4,4,6-tetrabromociclohexa-2,5-dien-1-ona (2,82 g, 6,89 mmol) en $CHCl_3$ (54 ml) y MeOH (6 ml) gota a gota con agitación durante 2 horas a 0 °C y luego se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 0/1) para proporcionar 6-bromoisoquinolin-5-ol (1,00 g, rendimiento: 39%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7,58 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,04 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,53 (1H, d, J = 6,0 Hz), 9,26 (1H, s), 10,49 (1H, s).

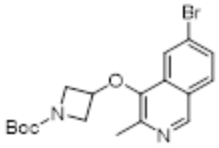
Paso 2. Síntesis de (1s,3s)-3-((6-bromoisoquinolin-5-il)oxi)ciclobutano-1-carboxilato de metilo

A una mezcla de 6-bromoisoquinolin-5-ol (900 mg, 4,02 mmol) y (1r,3r)-3-hidroxiciclobutano-1-carboxilato de metilo (627 mg, 4,82 mmol) en tolueno (15 ml) se le añadió n-Bu_3P (1,63 g, 8,03 mmol) y TMAD (1,38 g, 8,03 mmol), luego se agitó a 110 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 2/1) para proporcionar (1s,3s)-3-((6-bromoisoquinolin-5-il)oxi)ciclobutano-1- carboxilato de metilo (600 mg, rendimiento: 30%) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 2,53-2,60 (2H, m), 2,61-2,72 (3H, m), 3,63 (3H, s), 4,47-4,72 (1H, m), 7,85-7,89 (3H, m), 8,60 (1H, d, J = 5,6 Hz), 9,36 (1H, s).

Intermedio 26

3-((6-bromo-3-metilisoquinolin-4-il)oxi)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo



Intermedio 26

Paso 1. Síntesis de tosilalaninato de metilo.

A una mezcla de alaninato de metilo (5,00 g, 35,8 mmol, sal HCl) y Et_3N (10,9 g, 108 mmol) en DCM (150 ml) se añadió TsCl (6,83 g, 35,8 mmol) en porciones a 20 °C. Luego de la adición, la mezcla se agitó a 20 °C durante 14 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso 1 N hasta pH = 2 y se extrajo con DCM (40 ml x 3). La capa orgánica

combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna ultrarrápida de gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1) para proporcionar tosilalananato de metilo (7,77 g, rendimiento: 84%) en forma de un aceite incoloro.

Paso 2. Síntesis de N-(4-bromobencil)-N-tosilalaninato de metilo

Una mezcla de tosilalaninato de metilo (1,06 g, 4,11 mmol), bromuro de 4-bromobencilo (1,03 g, 4,11 mmol) y K_2CO_3 (1,14 g, 8,22 mmol) en CH_3CN (20 ml) se agitó a 30° C durante 14 horas bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante columna instantánea de gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para dar N-(4-bromobencil)-N-tosilalaninato de metilo (1,70 g, rendimiento: 97%) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 (3H, d, *J* = 6,4 Hz), 2,44 (3H, s), 3,45 (3H, s), 4,37 (1H, d, *J* = 16,4 Hz), 4,53 (1H, d, *J* = 16,4 Hz), 4,67 (1H, q, *J* = 7,2 Hz), 7,23 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,30 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,42 (2H , d, *J* = 8,4 Hz), 7,69 (2H, d, *J* = 8,4 Hz).

Paso 3. Síntesis de N-(4-bromobencil)-N-tosilalanina

A una solución de N-(4-bromobencil)-N-tosilalananato de metilo (1,70 g, 3,99 mmol) en MeOH (10 ml), H_2O (5 ml) y THF (10 ml) se le añadió $LiOH.H_2O$ (502 mg, 12,0 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora y se acidificó con HCl acuoso 1 N hasta pH = 2 ~ 3, luego se extrajo con DCM (50 ml x**3**). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar N-(4-bromobencil)-N-tosilalanina (1,38 g, rendimiento: 84%) como un sólido blanco.

Paso 4. Síntesis de 6-bromo-3-metil-2-tosil-2,3-dihidroisoquinolin-4(1H)-ona

Se agitó una solución de N-(4-bromobencil)-N-tosilalanina (2,00 g, 4,85 mmol) en $SOCl_2$ (24,6 g, 207 mmol) a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en tolueno anhidro (15 ml), después se concentró para eliminar el $SOCl_2$restante. El residuo se disolvió en DCM anhidro (20 ml) y se añadió en porciones $AlCl_3$ (2,48 g, 18,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 10 °C durante 16 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (50 ml) y luego se extrajo con DCM (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna ultrarrápida de gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1) para dar 6-bromo-3-metil-2-tosil-2,3-dihidroisoquinolin-4(1H)-ona (160 mg, rendimiento: 9%) como un sólido amarillo.

Paso 5. Síntesis de 6-bromo-3-metilisoquinolin-4-ol

A una solución de 6-bromo-3-metil-2-tosil-2,3-dihidroisoquinolin-4(1H)-ona (160 mg, 0,406 mmol) en EtOH (4 ml) se le añadió EtONa (110 mg, 1,62 mmol) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso 1 N hasta pH = 7 y se diluyó con agua (10 ml)**,** luego se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4**,** anhidro, se filtró y se concentró para dar el residuo. El residuo se purificó mediante columna ultrarrápida de gel de sílice (PE/EtOAc = 1/1) para proporcionar 6-bromo-3-metilisoquinolin-4-ol (60 mg, rendimiento: 62%) como un sólido amarillo.

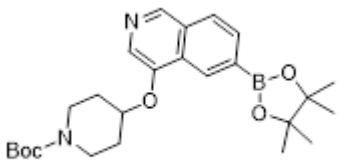
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ2,54 (3H,s), 7,68 (1H, dd, J = 8,8, 1,6 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,78 (1H, s), 9,58 (1H, brs).

Paso 6. Síntesis de 3-((6-bromo-3-metilisoquinolin-4-il)oxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 6-bromo-3-metilisoquinolin-4-ol (400 mg, 1,68 mmol), 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (873 mg, 5,04 mmol), TMAD (868 mg, 5,04 mmol) y n-Bu_3P (1,02 g, 5,04 mmol) en tolueno (15 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y después la mezcla se agitó a 110ºC durante 12 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua (20 mL), luego se extrajo con EtOAc (30 mL x**3**). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna ultrarrápida de gel de sílice (PE/EtOAc = 1/1) para dar 3-((6-bromo-3-metilisoquinolin-4-il)oxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,04 g, bruto) como aceite amarillo.

Intermedio 27

4-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Intermedio 27

Paso 1. Síntesis de 4-((6-bromoisoquinolin-4-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del compuesto Int-3 (1,00 g, 4,46 mmol), 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,80 g, 8,93 mmol), TMAD (2,31 g, 13,4 mmol) y tributilfosfano (2,71 g, 13,4 mmol) en tolueno (40 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 100

°C durante 14 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró al vacío, se diluyó con agua (40 mL), luego se extrajo con EtOAc **(**60 mL x3). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna ultrarrápida de gel de sílice (PE/EtOAc = 1/2) para proporcionar 4-((6-bromoisoquinolin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,42 g, bruto) como un aceite amarillo.

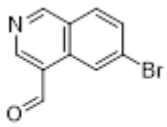
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,47 (9H, s), 1,90-2,00 (2H, m), 2,07-2,14 (2H, m), 2,95-3,10 (2H, m), 3,39-3,49 (2H , m), 4,75-4,85 (1H, m), 7,78-7,86 (1H, m), 7,88-7,95 (1H, m), 8,12 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,91 (1H, s).

Paso 2. Síntesis de 4-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 4-((6-bromoisoquinolin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,15 mmol), Bis-Pin (75 mg, 0,29 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (11 mg, 0,015 mmol) y KOAc (36 mg, 0,37 mmol) en dioxano (4 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, luego la mezcla se agitó a 110 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar 4-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-4-il) oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (66 mg, crudo) como una goma negra.

Intermedio 28

6-bromoisoquinolina-4-carbaldehído



Intermedio 28

Paso 1. Síntesis de (6-bromoisoquinolin-4-il)metanol

Una mezcla del compuesto Int-2 (2,50 g, 7,49 mmol), (tributilestaño)metanol (3,61 g, 11,2 mmol), LiCl (952 mg, 22,4 mmol) y Pd(PPh_3)$_2Cl_2$(525 mg, 0,749 mmol) en dioxano anhidro (20 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con KF acuoso saturado (50 ml) y DCM (50 ml), luego se extrajo con DCM (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 ml), se secó

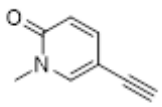
con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Combi Flash (0% a 100% EtOAc en PE) para dar (6-bromoisoquinolin-4-il)metanol (1,23 g, rendimiento: 70%) como un sólido amarillo claro.

Paso 2. Síntesis de 6-bromoisoquinolina-4-carbaldehído

A una solución de (6-bromoisoquinolin-4-il)metanol (1,23 g, 5,17 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se le añadió Dess-Martin (4,38 g, 10,3 mmol). La mezcla se agitó a 25ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta pH = 8, luego se extrajo con DCM (30 ml x 3), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Combi Flash (0% a 100% EtOAc en PE) para dar 6-bromoisoquinolina-4-carbaldehído (1,20 g, rendimiento: 79%) como un sólido amarillo claro.

Intermedio 29

5-etinil-1-metilpiridin-2(1H)-ona



Intermedio 29

Paso 1. Síntesis de 1-metil-5-((trimetilsilil)etinil)piridin-2(1H)-ona

Una mezcla de 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,00 g, 10,6 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (746 mg, 1,06 mmol), CuI (405 mg, 2,13 mmol) y Et_3N (5,38 g, 53,19 mmol) en THF (20 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces a 0 °C. Luego se añadió etiniltrimetilsilano (2,09 g, 21,3 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 1/1) para proporcionar 1-metil-5-((trimetilsilil)etinil)piridin-2(1H)-ona (1,60 g, rendimiento: 73%) como un sólido marrón.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,23 (9H, s), 3,53 (3H, s), 6,50 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 7,35 (1H, dd, *J* = 9,6, 2,4 Hz) , 7,53 (1H, d, *J* = 2,4 Hz).

Paso 2. Síntesis de 5-etinil-1-metilpiridin-2(1H)-ona

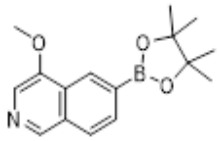
A una mezcla de 1-metil-5-((trimetilsilil)etinil)piridin-2(1H)-ona (1,50 g, 7,31 mmol) en THF (20 ml) se le añadió TBAF (14,6 ml, 14,6 mmol, 1 M en THF) a 20 °C y se agitó a 20 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso

saturado (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con $NaHCO_3$ (50 mL), H_2O (50 mL) y salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc como eluyente) para proporcionar 5-etinil-1-metilpiridin-2(1H)-ona (600 mg, rendimiento: 58%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 3,02 (1H, s), 3,54 (3H, s), 6,52 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz) , 7,55 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Intermedio 30

4-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina



Intermedio 30

Paso 1. Síntesis de 6-bromo-4-metoxiisoquinolina

A una solución del compuesto Int-3 (50 mg, 0,22 mmol) en DCM (3 ml) y MeOH (0,75 ml) se le añadió $TMSCHN_2$ (0,9 ml, 0,45 mmol, 2 M en hexano). La mezcla se agitó a 20ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante columna instantánea de gel de sílice (PE/EtOAc = 1/2) para dar 6-bromo-4-metoxiisoquinolina (25 mg, rendimiento: 31%) como un sólido blanquecino.

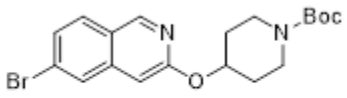
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,06 (3H, s), 7,84-7,88 (1H, m), 8,09 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,22-8,31 (2H, m), 8,98 (1H,s).

Paso 2. Síntesis de 4-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina

Una mezcla de 6-bromo-4-metoxiisoquinolina (100 mg, 0,420 mmol), Bis-Pin (213 mg, 0,840 mmol), KOAc (103 mg, 1,05 mmol) y Pd(dppf) Cl_2 (31 mg, 0,042 mmol) en dioxano (8 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar 4-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina (390 mg, bruto) como un aceite negro.

Intermedio 31

4-((6-bromoisoquinolin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

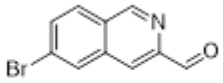


Intermedio 31

Una mezcla de 6-bromoisoquinolin-3-ol (1,00 g, 4,46 mmol), 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,80 g, 8,93 mmol), TMAD (2,31 g, 13,4 mmol) y n-Bu_3P (2,71 g, 13,4 mmol) en tolueno (20 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 110 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para proporcionar 4-((6-bromoisoquinolin-3-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,35 g, rendimiento: 74%) como un sólido amarillo.

Intermedio 32

6-bromoisoquinolin-3-carboxilato de metilo



Intermedio 32

Paso 1. Síntesis del ácido 6-bromoisoquinolin-3-carboxílico

A la solución de ácido 6-bromoisoquinolin-3-carboxílico (800 mg, 3,17 mmol) en DCM (24 ml) y MeOH (6 ml) se le añadió $TMSCHN_2$ (3,2 ml, 6,40 mmol, 2 M en hexano) lentamente y se agitó a 25 °C durante 16 horas bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 1/1) para proporcionar ácido 6-bromoisoquinolin-3-carboxílico (800 mg, rendimiento: 76%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ3,93 (3H,s), 8,00 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 8,22 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,55 (1H, d , J = 1,6 Hz), 8,64 (1H, s), 9,43 (1H, s).

Paso 2. Síntesis de 6-bromoisoquinolin-3-carboxilato de metilo

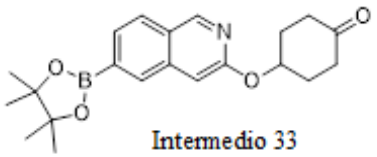
A una solución de 6-bromoisoquinolin-3-carboxilato de metilo (800 mg, 3,01 mmol) en tolueno anhidro (18 ml) se añadió DIBAL-H (6,0 ml, 6,00 mmol, 1 M en tolueno) gota a gota a -78 °C. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78ºC durante 0,25 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (8 ml) gota a gota a -78 °C y se agitó a -78 °C durante 0,5 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó con

H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1) para proporcionar 6-bromoisoquinolin-3-carboxilato de metilo (300 mg, rendimiento: 42%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 8,04 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,50 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 1,6 Hz), 9,53 (1H, s), 10,16 (1H, s).

Intermedio 33

4-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-3-il)oxi)ciclohexan-1-ona



Intermedio 33

Paso 1. Síntesis de 3-((1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)oxi)-6-bromoisoquinolina

Una mezcla de 6-bromoisoquinolin-3-ol (1,00 g, 4,46 mmol), 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (1,06 g, 6,69 mmol), PPh_3 (1,76 g, 6,69 mmol) en THF (10 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, luego se añadió DIAD (1,35 g, 6,69 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C y se agitó a 80 °C durante 4 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para proporcionar 3-((1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)oxi)-6-bromoisoquinolina (1,20 g, rendimiento: 74%) como un sólido blanco.

Paso 2. Síntesis de 4-((6-bromoisoquinolin-3-il)oxi)ciclohexan-1-ona

A una solución de 3-((1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)oxi)-6-bromoisoquinolina (1,10 g, 3,02 mmol) en dioxano (12 ml) se le añadió HCl acuoso 6 N (5 ml) a 20°C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se trató el residuo con H_2O (30 mL) y se extrajo con DCM (40 mL x3). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para proporcionar 4-((6-bromoisoquinolin-3-il)oxi)ciclohexan-1-ona (900 mg, rendimiento: 93%) como un sólido blanco.

Paso 3. Síntesis de 4-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-3-il)oxi)ciclohexan-1-ona

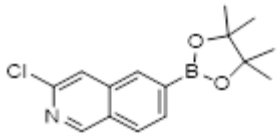
Una mezcla de 4-((6-bromoisoquinolin-3-il)oxi)ciclohexan-1-ona (460 mg, 1,44 mmol),

Bis-Pin (730 mg, 2,87 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (105 mg, 0,144 mmol) y KOAc (282 mg, 2,87 mmol) en dioxano (7 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 1,5 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 2/1) para proporcionar 4-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-3-il)oxi)ciclohexan-1-ona (510 mg, rendimiento: 97%) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,34 (12H, s), 2,02-2,14 (2H, m), 2,16-2,29 (2H, m), 2,40-2,46 (4H, m), 5,39-5,50 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,62 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,01 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,21 (1H, s), 9,10 (1H, s).

Intermedio 34

3-cloro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina



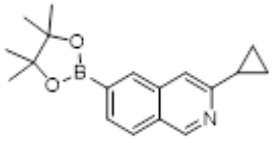
Intermedio 34

Una mezcla del compuesto 6-bromo-3-cloro-1,2-dihidroisoquinolina (1,00 g, 4,12 mmol), Bis-Pin (1,26 g, 4,95 mmol), Pd(dppf) Cl_2 (302 mg, 0,410 mmol) y KOAc (809 mg, 8,25 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. Luego la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 5 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para proporcionar 3-cloro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina (1,14 g, rendimiento: 95%) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,34 (12H, s), 7,88 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 0,8 Hz), 8,14-8,16 (2H, m), 8,36 (1H, s) , 9,24 (1H,s).

Intermedio 35

3-ciclopropil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina



Intermedio 35

Paso 1. Síntesis de 2-(ciclopropiletinil)-4-metoxibenzaldehído

Una mezcla de 2-bromo-4-metoxibenzaldehído (3,80 g, 17,7 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,24 g, 1,77 mmol), CuI (1,01 g, 5,30 mmol) y Et_3N (12,30 ml) en THF (100 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, luego se añadió ciclopropilacetileno (5,13 ml, 61,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 12 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para proporcionar 2-(ciclopropiletinil)-4-metoxibenzaldehído (2,60 g, rendimiento: 34%) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 0,81-0,87 (2H, m), 0,92-0,98 (2H, m), 1,53-1,72 (1H, m), 3,85 (3H, s), 7,01-7,07 (2H, m), 7,73-7,78 (1H, m), 10,20 (1H, s).

Paso 2. Síntesis de 3-ciclopropil-6-metoxiisoquinolina

A una solución de 2-(ciclopropiletinil)-4-metoxibenzaldehído (1,60 g, 7,99 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió K_2CO_3 (11,0 g, 80,0 mmol) y 28% $NH_3.H_2O$ ac. (5,60 g, 160 mmol). La mezcla se calentó a 78 °C durante 32 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua (30 mL) y luego se extrajo con EtOAc (30 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para proporcionar 3-ciclopropil-6-metoxiisoquinolina (440 mg, rendimiento: 28%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 0,93-1,00 (4H, m), 2,11-2,21 (1H, m), 3,89 (3H, s), 7,15 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz) , 7,19 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 7,56 (1H, s), 7,91 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,99 (1H, s).

Paso 3. Síntesis de 3-ciclopropilisoquinolin-6-ol

Una mezcla de 3-ciclopropil-6-metoxiisoquinolina (560 mg, 2,81 mmol) y clorhidrato de piridina (15 g, 126 mmol) se agitó a 200 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se basificó con NaOH acuoso 2 N hasta pH = 10 y se diluyó con agua (30 ml), luego se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 1/1) para proporcionar 3-ciclopropilisoquinolin-6-ol (370 mg, rendimiento: 71%) como un sólido amarillo.

Paso 4. Síntesis de trifluorometanosulfonato de 3-ciclopropilisoquinolin-6-ilo

A una solución de 3-ciclopropilisoquinolin-6-ol (370 mg, 2,00 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió DIPEA (2,09 ml) y $PhNTf_2$ (856 mg, 2,40 mmol). La mezcla se agitó a 25ºC durante 1

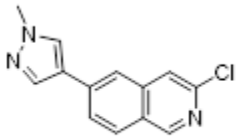
hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para proporcionar trifluorometanosulfonato de 3-ciclopropilisoquinolin-6-ilo (600 mg, rendimiento: 76%) como un aceite amarillo.

Paso 5. Síntesis de 3-ciclopropil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina

Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 3-ciclopropilisoquinolin-6-ilo (500 mg, 1,58 mmol), Bis-Pin (480 mg, 1,89 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (115 mg, 0,158 mmol) y KOAc (464 mg, 4,73 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con dioxano (35 ml) y se filtró, el filtrado se concentró para dar 3-ciclopropil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina (1,00 g, bruto) como un sólido negro.

Intermedio 36

3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolina



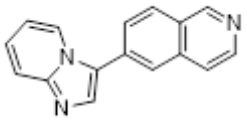
Intermedio 36

Una mezcla de 6-bromo-3-cloroisoquinolina (1,00 g, 4,12 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,03 g, 4,95 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (301 mg, 0,412 mmol) y Na_2CO_3 (874 mg, 8,25 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y H_2O (2 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. Luego la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 20 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con DCM (70 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (70 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 1/1) para proporcionar 3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolina (701 mg, rendimiento: 69%) como un goma amarilla.

Compuestos de Fórmula (I)

Ejemplo 1

6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)isoquinolina

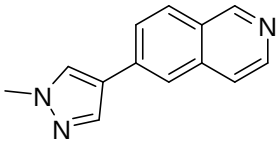
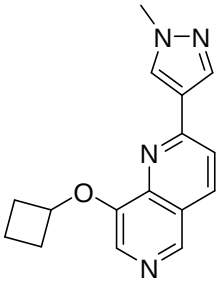


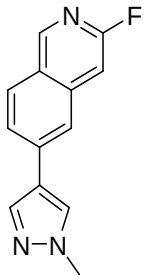
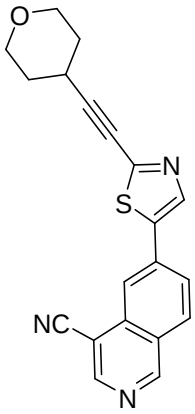
Ejemplo 1

Una mezcla del compuesto Int-1 (416 mg, 2,40 mmol), 3-bromoimidazo[1,2-a]piridina (450 mg, 2,28 mmol), Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2 (98 mg, 0,12 mmol) y K_2CO_3 (997 mg, 7,21 mmol) en dioxano (4 ml) y H_2O (1 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. Luego la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 10 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se diluyó con agua (20 ml), después se extrajo con EtOAc (10 ml x 5). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL x6), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep ($HCOONH_4$ al 0,05 % como aditivo; Método D), luego se liofilizó para dar el compuesto del título (8,0 mg, rendimiento: 1,4 %) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,79-7,06 (1H, m), 7,28-7,38 (1H, m), 7,43-8,26 (6H, m), 8,45-8,70 (2H, m), 9,31 (1H , s).

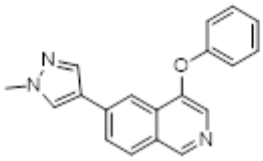
Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera análoga al **Ejemplo 1**

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	^{1}H NMR (400MHz)
3		6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolina	$CDCl_3$; δ 4,00 (3H, s), 7,62 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,79 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,6 Hz), 9,20 (1H, s).
60		8-ciclobutoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,6-naftiridina	DMSO-d_6; δ 1,64-1,77 (1H, m), 1,82-1,92 (1H, m), 2,18-2,30 (2H, m), 2,54-2,62 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,96-5,08 (1H, m), 7,99 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,17 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,52 (1H, s), 8,86 (1H, s).

63		3-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolina	DMSO-d_6; δ 3,91 (3H, s), 7,45 (1H, s), 7,88 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz), 8,07 (1H, s), 8,11-8,18 (2H, m), 8,38 (1H, s), 9,02 (1H,s).
94		6-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol-5-il)isoquinolin-4-carbonitrilo	DMSO-d_6; δ 1,61-1,73 (2H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 2,97-3,17 (1H, m), 3,41-3,55 (2H, m), 3,76-3,91 (2H, m), 8,14 (1H, s), 8,27 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,42 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,66 (1H, s), 9,11 (1H, s), 9,62 (1H, s).

Ejemplo 2

6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-fenoxiisoquinolina



Ejemplo 2

Paso 1. Síntesis de 6-bromo-4-metoxiisoquinolina

A una solución de 6-bromo-4-yodoisoquinolina (100 mg, 0,299 mmol) y fenol (28 mg, 0,30 mmol) en DMSO (2 ml) se le añadió CuI (6 mg, 0,03 mmol), K_3PO_4 (127 mg, 0,599 mmol) y ácido 2-picolínico (7 mg, 0,06 mmol) en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 80 °C durante 18 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 ml) y se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL x2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, eluyente de un gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo al 0~23%) para dar 6-bromo-4-fenoxiisoquinolina (58 mg, rendimiento: 65%) como un sólido amarillo.

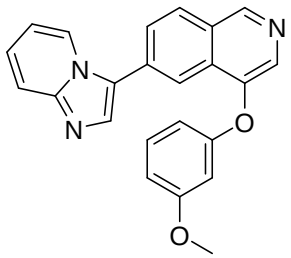
^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 7,07-7,13 (2H, m), 7,17-7,24 (1H, m), 7,36-7,45 (2H, m), 7,73-7,79 (1H, m), 7,90 (1H , d, *J* = 8,8 Hz), 8,12 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,93-9,11 (1H, m).

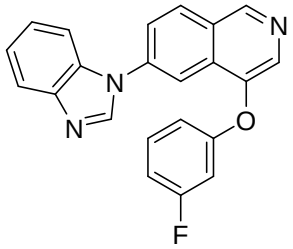
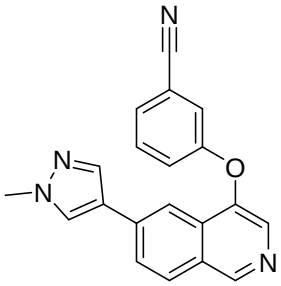
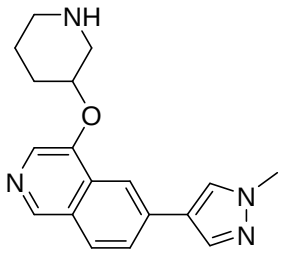
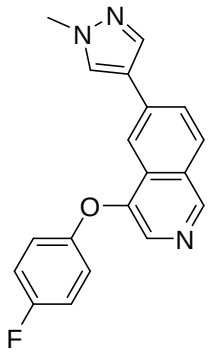
Paso 2. Síntesis de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-fenoxiisoquinolina

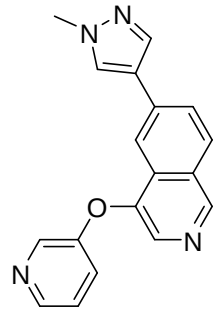
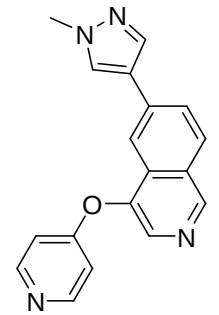
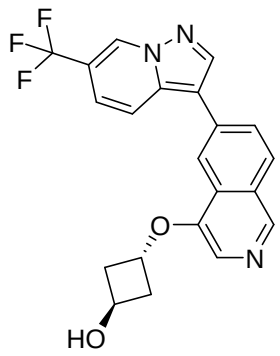
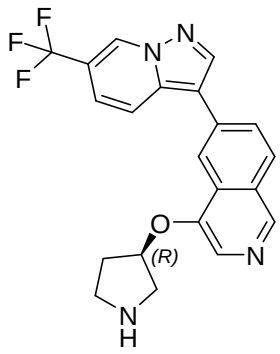
Una mezcla de 6-bromo-4-fenoxiisoquinolina (133 mg, 0,443 mmol) y ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico (67 mg, 0,53 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (51 mg , 0,044 mol) y Na_2CO_3 (94 mg, 0,89 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y H_2O (0,5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. Luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se vertió en agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (15 mL x3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (NH_3H_2O al 0,04 % + NH_4HCO_3 10 mM como aditivo) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (40 mg, rendimiento: 30 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

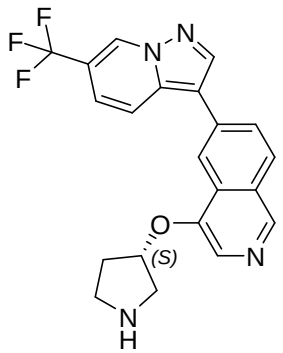
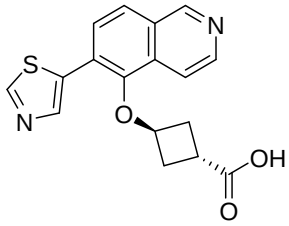
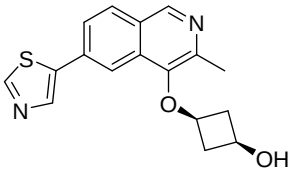
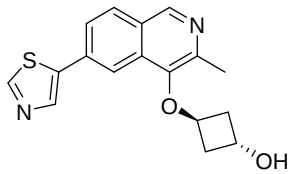
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,94 (3H, s), 7,10-7,16 (2H, m), 7,18-7,25 (1H, m), 7,40-7,47 (2H, m), 7,85 (1H, s), 7,93-7,98 (2H, m), 8,12 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,15 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,92 (1H, s).

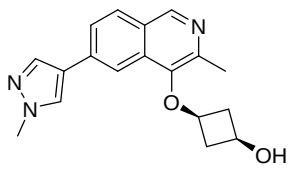
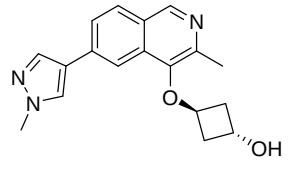
Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera análoga al **Ejemplo 2**

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	^{1}H NMR (400MHz)
4		6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(3-metoxifenoxi)isoquinolina	CD_3OD; δ 3,78 (3H, s), 6,64 (1H, dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz), 6,72-6,75 (1H, m), 6,81 (1H, dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz), 6,92-6,99 (1H , m), 7,28-7,35 (1H, m), 7,37-7,44 (1H, m), 7,66 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,88-7,90 (1H, m), 7,98-8,04 (1H, m), 8,11 (1H, s), 8,28-8,34 (2H, m), 8,38 (1H, d, *J* = 6,8 Hz), 9,10 (1H, s).

7		6-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4-(3-fluorofenoxi)isoquinolina	$CDCl_3$; δ 6,80-6,85 (1H, m), 6,87-6,95 (2H, m), 7,32-7,42 (3H, m), 7,49-7,54 (1H, m), 7,88 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz) , 7,90-7,94 (1H, m), 8,22-8,24 (1H, m), 8,25 (1H, s), 8,29 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,32 (1H, s), 9,21 (1H, s).
8		3-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-4-il)oxi)benzonitrilo	$CDCl_3$; δ 3,98 (3H, s), 7,30-7,35 (2H, m), 7,41-7,52 (2H, m), 7,77 (1H, s), 7,82 (1H, dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz), 7,88 (1H , s), 8,01-8,09 (2H, m), 8,18 (1H, s), 9,09 (1H, s).
9		6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(piperidin-3-iloxi)isoquinolina	DMSO-d_6; δ 1,50-1,68 (1H, m), 1,75-1,95 (2H, m), 1,97-2,10 (1H, m), 2,84-2,97 (2H, m), 3,06-3,15 (1H, m), 3,25-3,33 (1H, m), 3,91 (3H, s), 4,79-4,81 (1H, m), 7,93 (1H, dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz), 8,06 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,12 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,44 (1H, s) 8,85 (1H, s).
20		4-(4-fluorofenoxi)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolina	$CDCl_3$; δ 3,99 (3H, s), 7,05-7,12 (4H, m), 7,76-7,83 (2H, m), 7,89-7,94 (1H, m), 7,98-8,04 (2H, m), 8,19-8,24 (1H, m), 8,97 (1H, s).

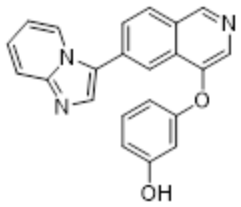
23		6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(piridin-3-iloxi)isoquinolina	DMSO-d_6; δ 3,88 (3H, s), 7,41-7,47 (1H, m), 7,49-7,55 (1H, m), 8,03 (1H, dd, J = 8,8, 1,6 Hz), 8,05-8,08 (1H, m), 8,11 (1H, s) 8,14-8,17 (1H, m), 8,22 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,39-8,42 (2H, m), 8,55 (1H, d, J = 2,8 Hz), 9,11 (1H , s).
24		6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(piridin-4-iloxi)isoquinolina	CD_3OD; δ 3,93 (3H, s), 7,06-7,11 (2H, m), 7,94 (1H, s), 7,99-8,04 (2H, m), 8,15 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,29 (1H, s), 8,44-8,50 (2H, m), 9,15 (1H, s).
41		(1r,3r)-3-((6-(6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolin-4-il)oxi)ciclobutan-1-ol	DMSO-d_6; δ 2,39-2,47 (2H, m), 2,51-2,57 (2H, m), 4,43-4,53 (1H, m), 5,10-5,18 (1H, m), 5,26 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,93 (1H, s), 8,09 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 8,18-8,24 (2H, m), 8,32-8,36 (1H, m), 8,83 (1H, s), 8,94 (1H, s), 9,48 (1H, s).
52		(R)-4-(pirrolidin-3-iloxi)-6-(6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolina	DMSO-d_6; δ 2,34-2,41 (2H, m), 3,60-3,73 (4H, m), 5,48-5,58 (1H, m), 7,66 (1H, dd, J = 9,6, 1,2 Hz), 8,20 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 8,27-8,35 (3H, m), 8,46 (1H, s), 8,86 (1H, s), 8,98-9,08 (1H, m), 9,12 (1H, s), 9,16-9,28 (1H , m), 9,52 (1H, s).

53		(S)-4-(pirrolidin-3-iloxi)-6-(6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolina	DMSO-d_6; δ 2,34-2,43 (2H, m), 3,39-3,58 (4H, m), 5,51-5,57 (1H, m), 7,67 (1H, dd, J = 9,6, 1,6 Hz), 8,23 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 8,29-8,36 (3H, m), 8,48 (1H, s), 8,88 (1H, s), 9,08-9,22 (2H, m), 9,24-9,40 (1H, m), 9,52 (1H , s).
70		Ácido (1r,3r)-3-((6-(tiazol-5-il)isoquinolin-5-il)oxi)ciclobutano-1-carboxílico	DMSO-d_6; δ 2,29-2,36 (2H, m), 2,53-2,59 (2H, m), 2,88-3,01 (1H, m), 4,45-4,79 (1H, m), 7,96 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,55-8,60 (2H, m), 9,26 (1H, s), 9,35 (1H, s), 12,28 (1H, brs).
79		(1s,3s)-3-((3-metil-6-(tiazol-5-il)isoquinolin-4-il)oxi)ciclobutan-1-ol	DMSO-d_6; δ 2,17-2,27 (2H, m), 2,57 (3H, s), 2,67-2,77 (2H, m), 3,63-3,75 (1H, m), 4,04-4,18 (1H, m), 5,21 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 8,11 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,57 (1H, s), 9,03 (1H, s), 9,22 (1H, s).
80		(1r,3r)-3-((3-metil-6-(tiazol-5-il)isoquinolin-4-il)oxi)ciclobutan-1-ol	DMSO-d_6; δ 2,18-2,26 (2H, m), 2,53-2,56 (2H, m), 2,58 (3H, s), 4,46-4,63 (1H, m), 4,73-4,88 (1H, m), 5,05-5,23 (1H, m), 8,02 (1H, dd, J = 8,8, 1,6 Hz), 8,13 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,58 (1H, s), 9,03 (1H, s), 9,22 (1H,s).

81		(1s,3s)-3-((3-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-4-il)oxi)ciclobutan-1-ol	DMSO-d_6; δ 2,16-2,28 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,65-2,78 (2H, m), 3,61-3,74 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,04-4,18 (1H, m) , 5,18-5,20 (1H, m), 7,85 (1H, dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz), 8,02 (1H, s), 8,03-8,09 (2H, m), 8,38 (1H, s), 8,92 (1H , s).
82		(1r,3r)-3-((3-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-4-il)oxi)ciclobutan-1-ol	DMSO-d_6; δ 2,15-2,24 (2H, m), 2,52-2,54 (2H, m), 2,55 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,48-4,60 (1H, m), 4,76-4,86 (1H, m) , 4,95-5,27 (1H, m), 7,85 (1H, dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz), 8,04 (1H, s), 8,05-8,10 (2H, m), 8,40 (1H, s), 8,93 (1H , s).

Ejemplo 5

3-((6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)isoquinolin-4-il)oxi)fenol



Ejemplo 5

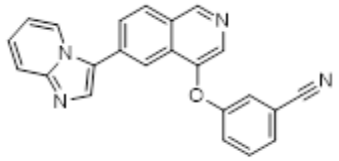
Se disolvió el Ejemplo 4 (60 mg, 0,16 mmol) en DCM seco (2 ml). Se añadió BBr_3 (614 mg, 2,45 mmol) a la mezcla gota a gota a 0ºC. La solución se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (30 ml) y se vertió en agua (15 mL) y extrajo con DCM (15 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (NH_3H_2O al 0,04 % + NH_4HCO_3 10 mM como aditivo) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (8 mg, rendimiento: 3 % para dos pasos) en forma de un sólido amarillo claro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,45-6,49 (1H, m), 6,53 (1H, dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz), 6,60

(1H, dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz), 6,90-6,97 (1H, m), 7,16-7,24 (1H, m), 7,33-7,39 (1H, m), 7,68-7,73 (1H, m), 8,00 (1H, s), 8,06 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz), 8,12 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,34-8,40 (2H, m), 9,24 (1H, s), 9,67 (1H, s).

Ejemplo 6

3-((6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)isoquinolin-4-il)oxi)benzonitrilo



Ejemplo 6

Paso 1. Síntesis de trifluorometanosulfonato de 3-((6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)isoquinolin-4-il)oxi)fenilo

A una solución del Ejemplo 5 (90 mg, bruto) y Et_3N (129 mg, 1,27 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió Tf_2O (180 mg, 0,637 mmol) a 0 °C, la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con DCM (15 mL x3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 4 g, eluyente de gradiente de metanol/diclorometano al 0~3 % @ 20 ml/min) para dar trifluorometanosulfonato de 3-((6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)isoquinolin-4-il)oxi)fenilo (110 mg, rendimiento: 80 % para dos pasos) como un sólido amarillo.

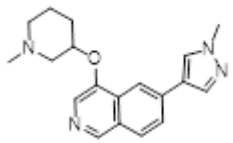
Paso 2. Síntesis de 3-((6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)isoquinolin-4-il)oxi)benzonitrilo

A una solución de trifluorometanosulfonato de 3-((6-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)isoquinolin-4-il)oxi)fenilo (90 mg, 0,19 mmol) y $Zn(CN)_2$ (120 mg, 1,02 mmol,) en DMF (2 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (21 mg, 0,019 mol) en una atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (NH_3H_2O al 0,05 % + NH_4HCO_3 10 mM como aditivo), luego se purificó adicionalmente mediante TLC prep. (DCM/MeOH = 10/1) para dar el compuesto del título (14 mg, rendimiento: 20%) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,97-7,03 (1H, m), 7,39-7,47 (2H, m), 7,54-7,57 (1H, m), 7,57-7,64 (2H, m), 7,65- 7,70 (1H, m), 7,90 (1H, s), 8,07 (1H, dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz), 8,19 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,39 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,49 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 9,19 (1H, s).

Ejemplo 10

6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-((1-metilpiperidin-3-il)oxi)isoquinolina



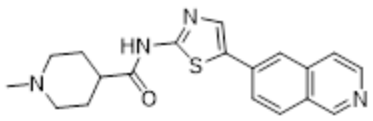
Ejemplo 10

A una solución del Ejemplo 9 (260 mg, 0,843 mmol) y formaldehído acuoso al 37 % (342 mg, 4,22 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió HOAc (152 mg, 2,53 mmol), la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. Se añadió $NaBH_3CN$ (159 mg, 2,53 mmol) a la mezcla de reacción anterior y la mezcla se agitó a 45 °C durante 11 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (40 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL x3). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (NH_3H_2O al 0,05 % + NH_4HCO_3 10 mM como aditivo) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (106 mg, rendimiento: 41 % para dos pasos) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,53-1,74 (2H, m), 1,87-1,98 (1H, m), 2,09-2,35 (3H, m), 2,36 (3H, s), 2,69-2,78 (1H , m), 3,13-3,21 (1H, m), 4,00 (3H, s), 4,61-4,71 (1H, m), 7,73 (1H, dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz), 7,81 (1H, s), 7,88-7,94 (2H, m), 8,16 (1H, s), 8,23 (1H, s) 8,83 (1H, s).

Ejemplo 11

N-(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida



Ejemplo 11

Paso 1. Síntesis de N-(5-bromotiazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida

Una mezcla de 5-bromotiazol-2-amina (200 mg, 1,12 mmol), ácido 1-metilpiperidin-4-carboxílico (208 mg, 1,45 mmol), T_3P (2,13 g, 3,35 mmol, 50 % en EtOAc), Et_3N (226 mg, 2,23 mmol) en piridina (2 ml) se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con

EtOAc (20 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 ml x3), salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró.El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 4 g, eluyente de MeOH al 0 ~ 12 %/DCM @ 25 ml/min) para dar N-(5-bromotiazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida (200 mg, rendimiento: 59%) como un sólido amarillo.

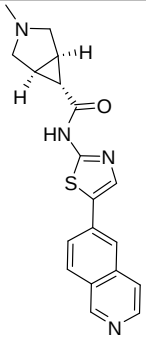
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1,90-2,06 (4H, m), 2,40-2,49 (2H, m), 2,50 (3H, s), 2,55-2,65 (1H, m), 3,10-3,20 (2H, m), 7,40 (1H, s).

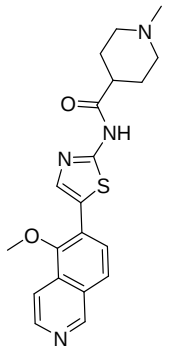
Paso 2. Síntesis de N-(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida

Una mezcla de N-(5-bromotiazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida (100 mg, 0,329 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina (101 mg, 0,394 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (24 mg, 0,033 mmol) y $NaHCO_3$ (83 mg, 0,99 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (1 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 por 3 veces. Luego la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de 0 ~ 15 % de MeOH/DCM @ 25 ml/min), luego se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (FA al 0,225 % como aditivo; Método C) para dar el compuesto del título (7,95 mg, rendimiento: 12 %, sal FA) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-*d*6) δ1,61-1,74 (2H, m), 1,77-1,86 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,40-2,45 (1H, m), 2,80-2,90 (2H, m), 7,84 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 8,03 (1H, dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz), 8,11-8,17 (3H, m), 8,27 (1H, s), 8,50 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 9,28 (s, 1H, brs).

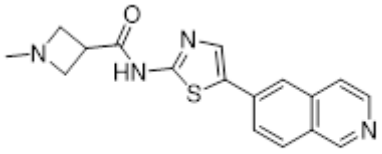
Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera análoga al **Ejemplo 11**

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	^{1}H NMR (400MHz)
14		(1R,5S,6r)-N-(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida	D_2O; δ 2,00-2,05 (1H, m) 2,40-2,45 (2H, m), 2,90 (3H, s), 3,45-3,50 (2H, m), 3,84 (2H, m), 7,85 (1H, s), 7,93-8,00 (2H, m), 8,05 (1H, d, *J* = 6,4 Hz), 8,18 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,26 (1H, d, *J* = 6,4 Hz), 9,29 (1H, s).

34		N-(5-(5-metoxiisoquinolin-6-il)tiazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida	CD_3OD; δ 1,99-2,16 (2H, m), 2,21-2,32 (2H, m), 2,87-2,98 (4H, m), 3,07-3,18 (2H, m), 3,63-3,71 (2H, m), 4,01 (3H, s), 8,20 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,33 (1H, s), 8,39 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,46 (1H, d, *J* = 6,4 Hz), 8,58 (1H, d, *J* = 6,8 Hz), 9,57 (1H, s).

Ejemplo 12

N-(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)-1-metilazetidin-3-carboxamida



Ejemplo 12

Paso 1. Síntesis de 3-((5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)carbamoil)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del compuesto Int-4 (100 mg, 0,440 mmol), ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-carboxílico (133 mg, 0,660 mmol), T_3P (840 mg, 1,32 mmol, 50 % en EtOAc), Et_3N (145 mg, 1,44 mmol) en piridina (2 ml) se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 4 g, eluyente de MeOH al 0 ~ 14 %/DCM @ 25 ml/min) para dar 3-((5-(isoquinolin- 6-il)tiazol-2-il)carbamoil)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, rendimiento: >99%) como un sólido amarillo.

Paso 2. Síntesis de N-(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)azetidin-3-carboxamida

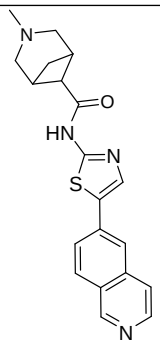
Una mezcla de 3-((5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)carbamoil)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,487 mmol) en DCM (5 ml) y TFA (1 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para dar N-(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)azetidin-3-carboxamida (200 mg, bruto, sal de TFA) como una goma amarilla, que se usó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional.

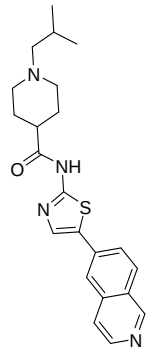
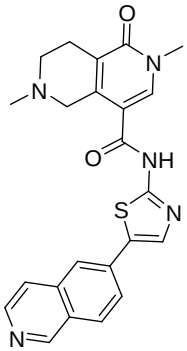
Paso 3. Síntesis de N-(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)-1-metilazetidin-3-carboxamida

A una solución de N-(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)azetidina-3-carboxamida (200 mg, bruto, sal de TFA) en MeOH (5 ml) se le añadió DIPEA para ajustar el pH = 5, luego se añadió HCHO acuoso al 37 % (262 mg, 3,22 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 25 °C durante 30 minutos.Se añadió $NaBH_3CN$ (121 mg, 1,93 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante otras 2 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 x 3), se secó con Na_2SO_4anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 4 g, eluyente de MeOH/DCM al 0~15 % @ 25 ml/min), luego se trituró con CH_3CN (5 ml) para dar el compuesto del título (50,28 mg, rendimiento: 24%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 2,40 (3H, s), 3,50-3,55 (2H, m), 3,57-3,62 (1H, m), 3,65-3,70 (2H, m), 7,86 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,05-8,10 (1H, m), 8,15-8,20 (3H, m), 8,51 (1H, d, J = 6,0 Hz), 9,28 (1H, s).

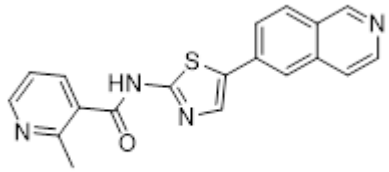
Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera análoga al **Ejemplo 12**

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	^{1}H NMR (400MHz)
13		N-(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)-3-metil-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-6-carboxamida	CD_3OD; δ 1,46-1,74 (1H, m), 2,25-2,30 (1H, m), 2,57-2,73 (3H, m), 2,77-2,88 (2H, m), 2,90-3,30 (3H, m), 3,42-3,66 (2H, m), 7,86 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,97-8,05 (2H, m), 8,10-8,18 (2H, m), 8,45 (1H, d, J = 5,6 Hz, 1H), 9,21 (1H, s).

18		1-isobutil-N-(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)piperidin-4-carboxamida	DMSO-d_6; δ 0,87 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,63-1,76 (2H, m), 1,77-1,89 (3H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,10-2,15 (2H, m), 2,50 -2,52 (1H, m) 2,90-2,95 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 8,13-8,16 (3H, m) , 8,50 (1H, d, J = 5,6 Hz), 9,28 (1H, s), 12,31 (1H, brs).
19		N-(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)-2,6-dimetil-1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-2,6-naftiridin-4-carboxamida	DMSO-d_6; δ 2,35 (3H, s), 2,56 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,48-3,52 (5H, m), 3,55-3,65 (2H, m), 7,82-7,88 (1H, m), 8,04-8,10 (1H, m), 8,14 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,15-8,20 (1H, m), 8,22 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 6,0 Hz), 9,28 (1H, s).

Ejemplo 15

N-(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)-2-metilnicotinamida



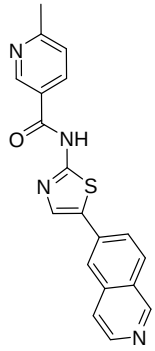
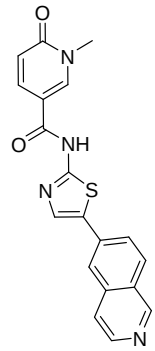
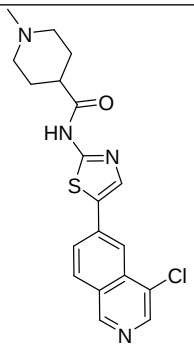
Ejemplo 15

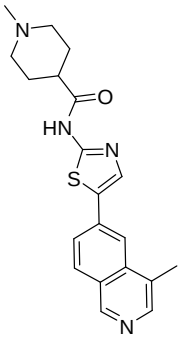
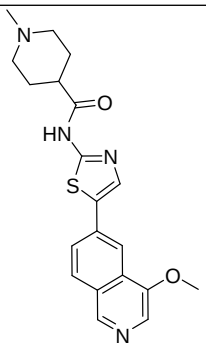
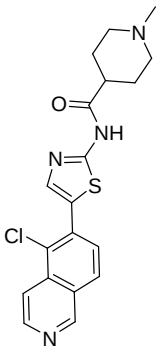
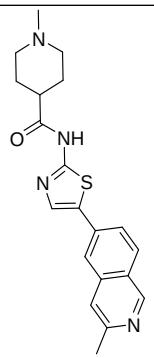
Una mezcla del compuesto Int-4 (100 mg, 0,440 mmol), ácido 2-metilpiridin-3-carboxílico (72 mg, 0,53 mmol) y EDCI (169 mg, 0,880 mmol) en piridina (5 ml) se agitó a 90° C durante 1 hora. La mezcla de reacción se convirtió en una solución roja a partir de la suspensión amarilla. La mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con DCM/MeOH (30 ml x3, 10/1). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró.El residuo se purificó mediante HPLC prep. (FA al 0,225 % como aditivo; Método C) y se liofilizó para dar el compuesto del título (43 mg, rendimiento: 27 %) como un sólido amarillo.

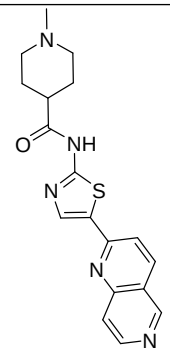
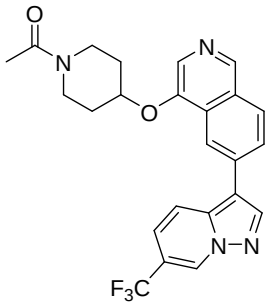
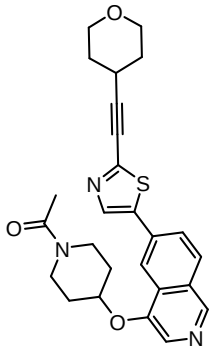
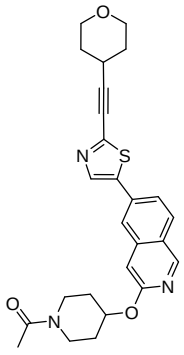
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 2,58 (3H, s), 7,46 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,87 (1H, d, J = 5,6

Hz), 8,07-8,11 (1H, m), 8,16 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,18-8,21 (1H, m), 8,27 (1H, s), 8,35 (1H, dd, *J* = 8,0, 2,4 Hz), 8,52 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 9,15 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 9,29 (1H, s), 12,93 (1H, s).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera análoga al **Ejemplo 15**

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	^{1}H NMR (400MHz)
16		N-(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)-6-metilnicotinamida	DMSO-d_6; δ 2,63 (3H, s), 7,39 (1H, dd, *J* = 8,0, 4,8 Hz), 7,87 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 8,03 (1H, dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz), 8,07- 8,12 (1H, m), 8,16-8,20 (1H, m), 8,23 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,52(1H, d, *J* = 5,6 Hz), 8,61 (1H, d, *J* = 3,2 Hz), 9,30 (1H, s), 12,86 (1H, s).
17		N-(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	DMSO-d_6; δ 3,54 (3H, s), 6,50 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 7,86 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 8,04-8,10 (2H, m), 8,15 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,17 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,51 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 8,77(1H, d, *J* = 2,4 Hz), 9,29 (1H, s), 12,61 (1H, brs).
28		N-(5-(4-cloroisoquinolin-6-il)tiazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida	DMSO-d_6; δ 1,70-1,75 (2H, m), 1,80-1,85 (2H, m), 2,01-2,07 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,90-2,95 (3H, m), 8,12 (1H, s) , 8,15-8,22 (3H, m), 8,25-8,32 (2H, m), 8,65 (1H, s), 9,28 (1H, s).

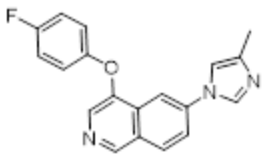
29		1-metil-N-(5-(4-metilisoquinolin-6-il)tiazol-2-il)piperidin-4-carboxamida	DMSO-d_6; δ 1,62-1,75 (2H, m), 1,78-1,87 (2H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,52-2,54 (1H, m), 2,63 (3H, s) , 2,80-2,89 (2H, m), 8,01 (1H, dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz), 8,07 (1H, s), 8,15 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,19 (1H, s), 8,34-8,39 (1H, m), 9,13 (1H, s), 12,31 (1H, s).
30		N-(5-(4-metoxiisoquinolin-6-il)tiazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida	DMSO-d_6; δ 1,59-1,75 (2H, m), 1,78-1,89 (2H, m), 1,99-2,11 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,54-2,57 (1H, m), 2,84-2,93 (2H, m), 4,06 (3H, s), 8,01-8,05 (1H, m), 8,08-8,19 (4H, m), 8,27 (1H, s), 8,89 (1H, s).
32		N-(5-(5-cloroisoquinolin-6-il)tiazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida	DMSO-d_6; δ 1,55-1,65 (1H, m), 1,66-1,73 (2H, m), 1,80-1,85 (2H, m), 1,86-1,93 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,80-2,85 (2H, m), 8,05 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,09 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 8,13 (1H, s), 8,20 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,70 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 9,40 (1H, s), 12,36 (1H, s).
35		1-metil-N-(5-(3-metilisoquinolin-6-il)tiazol-2-il)piperidin-4-carboxamida	DMSO-d_6; δ 1,91-2,17 (4H, m), 2,70-2,80 (6H, m), 2,81-3,06 (4H, m), 3,12-3,52 (1H, m), 8,23 (1H, s), 8,27-8,34 (2H, m), 8,37-8,43 (1H, m), 8,46 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 9,71 (1H, s), 10,48-10,76 (1H, m), 12,71 (1H, s).

38		N-(5-(1,6-naftiridin-2-il)tiazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida	DMSO-d_6; δ 1,65-1,72 (2H, m), 1,78-1,84 (2H, m), 1,87-1,94 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,78-2,86 (3H, m), 7,82 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,47 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,68 (1H, d, J = 6,4 Hz), 9,29 (1H, s).
86		1-(4-((6-(6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolin-4-il)oxi)piperidin-1-il)etan-1-ona	DMSO-d_6; δ 1,72-1,92 (2H, m), 1,98-2,04 (1H, m), 2,05 (3H, s), 2,07-2,15 (1H, m), 2,59-2,63 (2H, m), 3,73-3,80 (1H, m), 3,83-3,93 (1H, m), 4,95-5,25 (1H, m), 7,64-7,70 (1H, m), 8,06-8,12 (1H, m), 8,17-8,25 (2H, m), 8,30- 8,38 (2H, m), 8,83 (1H, s), 8,96 (1H, s), 9,48 (1H, s).
96		1-(4-((6-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol-5-il)isoquinolin-4-il)oxi)piperidin-1-il)etan-1-ona	CD_3OD; δ 1,74-1,83 (2H, m), 1,91-2,03 (4H, m), 2,12-2,23 (5H, m), 2,97-3,10 (1H, m), 3,55-3,64 (4H, m), 3,86-4,00 (4H, m), 4,98-5,04 (1H, m), 7,97-8,02 (1H, m), 8,14 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,20 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,86 (1H, s).
99		1-(4-((6-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol-5-il)isoquinolin-3-il)oxi)piperidin-1-il)etan-1-ona	CD_3OD; δ 1,74-2,03 (8H, m), 2,14 (3H, s), 3,00-3,07 (1H, m), 3,54-3,61 (4H, m), 3,80-3,86 (1H, m), 3,91-3,97 (3H, m), 5,26-5,32 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,72 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 8,02-8,05 (2H, m), 8,26 (1H, s), 8,96 (1H, s).

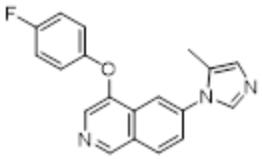
Ejemplos 21 y 22

4-(4-fluorofenoxi)-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)isoquinolina (Ej. 21) y 4-(4-fluorofenoxi)-6-(5-

metil-1H-imidazol-1 -il)isoquinolina (Ej. 22)



Ejemplo 21



Ejemplo 22

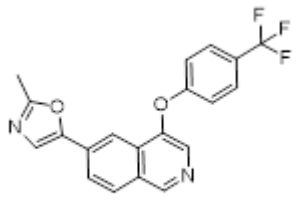
Una mezcla de 6-bromo-4-(4-fluorofenoxi)isoquinolina (375 mg, 1,01 mmol), 4-metil-1H-imidazol (167 mg, 2,03 mmol), CuI (39 mg, 0,20 mmol), K_2CO_3 (281 mg, 2,03 mmol) y D, L-prolina (47 mg, 0,41 mmol) en DMSO (5 ml) se agitó a 100 °C durante 12 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se vertió en agua (70 mL) y se extrajo con EtOAc (70 mL x2) La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 4 g, eluyente de gradiente de MeOH/DCM al 3~4 % @ 23 ml/min) y luego se purificó adicionalmente mediante separación SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 mm * 30 mm, 10 um); fase móvil: [Neu-EtOH]; B%: 30%-30%) para dar el Ejemplo 21 (26 mg, rendimiento: 8%) como un sólido amarillo y el Ejemplo 22 (5,6 mg, rendimiento: 2%) como un sólido amarillo.

Ejemplo 21: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2,29 (3H, s), 7,17-7,28 (4H, m), 7,50-7,56 (1H, m), 7,90 (1H, s), 8,02 (1H , dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz), 8,27-8,37 (3H, m), 9,04 (1H, s).

Ejemplo 22: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2,23 (3H, s), 6,93 (1H, s), 7,16-7,23 (4H, m), 7,83 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz), 7,92 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,21 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,39 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 9,14 (1H, s)

Ejemplo 25

2-metil-5-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)isoquinolin-6-il)oxazol



Ejemplo 25

Paso 1. Síntesis de 6-bromo-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)isoquinolina

A una solución del compuesto Int-2 (4,00 g, 12,0 mmol) y 4-(trifluorometil)fenol (1,94 g, 12,0 mmol) en DMSO (80 ml) se le añadió CuI (456 mg, 2,40 mmol), K_3PO_4 (5,09 g, 24,0 mmol) y 2,2,6,6-tetrametilheptano-3,5-diona (883 mg, 4,79 mmol) en una atmósfera de N_2, la mezcla se agitó a 130 °C durante 40 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (300 mL) y se extrajo con EtOAc (300 mL x2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (400 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 120 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 0 ~ 15 %/éter de petróleo @ 75 ml/min) para dar 6-bromo-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)isoquinolina (1,34 g, rendimiento: 17 %, pureza: 56 %) como una goma amarilla.

Paso 2. Síntesis de 1-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)isoquinolin-6-il)etan-1-ona

A una solución de 6-bromo-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)isoquinolina (1,34 g, 2,04 mmol, pureza: 56%) y tributil (1-etoxivinil)estaño (1,47 g, 4,08 mmol) en tolueno (15 mL) se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (287 mg, 0,408 mmol) en una atmósfera de N_2, la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C, se añadieron THF (15 ml) y HCl acuoso 2 N (10 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se basificó con NaOH acuoso 2 N hasta pH = 9 y se extrajo con DCM (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo al 25%~30% @ 25 ml/min) para dar 1-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)isoquinolin-6-il)etan-1-ona (460 mg, rendimiento: 62%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 2,73 (3H, s), 7,20 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,68 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,11-8,17 (1H, m) , 8,21-8,29 (2H, m), 8,70 (1H, s), 9,18 (1H, s)

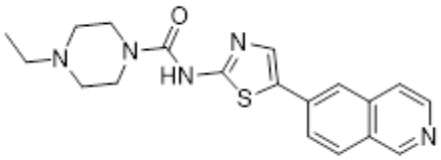
Paso 3. Síntesis de 2-metil-5-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)isoquinolin-6-il)oxazol

Se añadió 1-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)isoquinolin-6-il)etan-1-ona (200 mg, 0,603 mmol) a una solución de yodosobenceno (299 mg, 1,36 mmol) y TfOH (408 mg, 2,72 mmol) en MeCN (8 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 6 minutos y se agitó a 80 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se inactivó con Na_2SO_3 acuoso saturado (20 ml), se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado a pH = 8 y se extrajo con EtOAc (40 ml x3). La capa

orgánica combinada se lavó con salmuera (60 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (NH_3H_2O al 0,05 % + NH_4HCO_3 10 mM como aditivo) y se liofilizó para dar el compuesto del título (56 mg, rendimiento: 24 %) como un sólido de color amarillo claro.^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 2,57 (3H, s), 7,14-7,21 (2H, m), 7,43 (1H, s) 7,62-7,68 (2H, m), 7,89 (1H, dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz), 8,08 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,22 (1H, s), 8,26 (1H, s), 9,09 (1H, s).

Ejemplo 26

4-etil-N-(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)piperazin-1-carboxamida



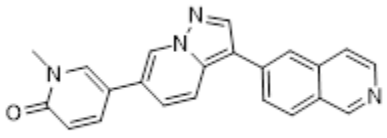
Ejemplo 26

A una solución del compuesto Int-4 (100 mg, 0,440 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió CDI (107 mg, 0,660 mmol) a 25 °C, luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. Se añadió 1-etilpiperazina (75 mg, 0,66 mmol) a la mezcla de reacción a 25 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25ºC durante otras 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC prep. (FA al 0,225 % como aditivo; Método C) para dar el compuesto del título (9 mg, rendimiento: 4,9 %, sal de FA) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,03 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 2,30-2,38 (2H, m), 2,39-2,42 (4H, m), 3,52-3,60 (4H, m), 7,83 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 8,01 (1H, dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz), 8,03-8,08 (2H, m), 8,12 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,16 (1H, s), 8,49 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 9,26 (1H, brs).

Ejemplo 27

5-(3-(isoquinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona



Ejemplo 27

Paso 1. Síntesis de 6-(6-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolina

Una mezcla de 6-bromo-3-yodopirazolo[1,5-a]piridina (160 mg, 0,495 mmol), compuesto

Int-1 (126 mg, 0,495 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (54,4 mg, 0,074 mmol) y Na_2CO_3 (158 mg, 1,47 mmol) en dioxano (3 ml) y H_2O (0,3 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. Luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se convirtió en una suspensión negra a partir de una suspensión marrón. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y EtOAc (30 ml), y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se extrajo con EtOAc (30 mL x2) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna ultrarrápida (SiO_2, EtOAc al 75 % en PE) para dar 6-(6-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolina (138 mg, rendimiento: 86 %) como sólido amarillo.

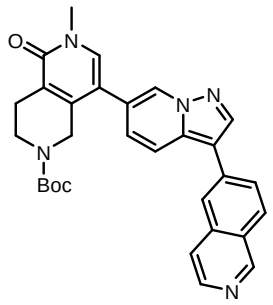
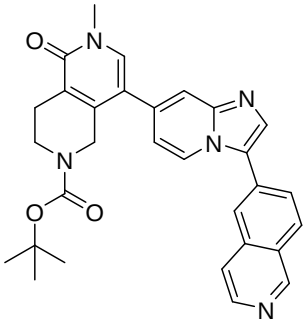
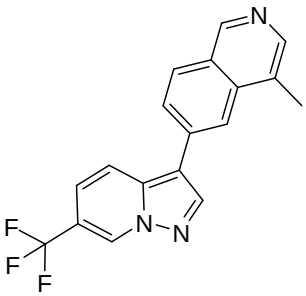
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7,61 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,94 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,24- 8,28 (2H, m), 8,34 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,70 (1H, s), 9,27 (1H, s), 9,35 (1H, s).

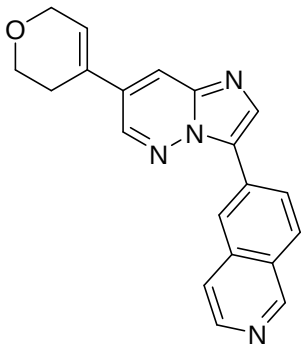
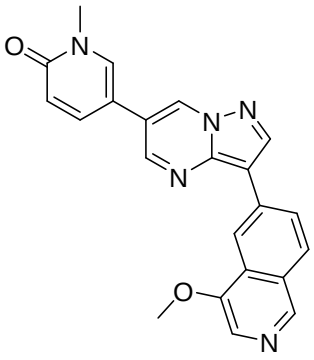
Paso 2. Síntesis de 5-(3-(isoquinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

Una mezcla de 6-(6-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolina (100 mg, 0,308 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (80 mg, 0,34 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (34 mg, 0,049 mmol) y Na_2CO_3 (98 mg, 0,93 mmol) en dioxano (5 ml) y H_2O (0,5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se convirtió en una suspensión negra a partir de una suspensión marrón.El residuo se diluyó con H_2O saturada (30 ml) y se extrajo con DCM/MeOH (30 ml x3, 10/1). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (FA al 0,025 % como aditivo) y después se liofilizó para dar el compuesto del título (40 mg, rendimiento: 37 %) en forma de un sólido amarillo. 1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 3,55 (3H, s), 6,54 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 9,6, 1,6 Hz), 7,90 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 9,6, 2,8 Hz), 8,11 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 8,14 (1H, s), 8,17-8,23 (1H, m), 8,27-8,36 (3H, m), 8,50 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,65 (1H, s), 9,10 (1H, s), 9,29 (1H, s).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera análoga al **Ejemplo 27**

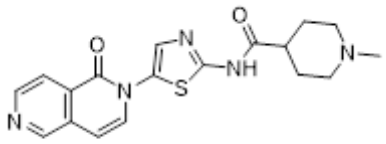
Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	^{1}H NMR (400MHz)

43		terc-butil-8-(3-(isoquinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-6-metil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2 ,6-naftiridina-2(1H)-carboxilato	$CDCl_3$; δ 1,87 (9H, s), 2,76 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,62 (3H, s), 3,644 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,29 (2H, s), 7,19-7,25 (2H, m), 7,75 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,91-7,99 (2H, m), 8,04 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,35 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 5,6 Hz), 9,29 (1H, s).
46		terc-butil-8-(3-(isoquinolin-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-6-metil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2 ,6-naftiridina-2(1H)-carboxilato	$CDCl_3$; δ 1,45 (9H, s), 2,76 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,63 (3H, s), 3,66 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,33 (2H, s), 6,88 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,22 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,93 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,17 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,49 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,63 (1H, d, J = 5,6 Hz), 9,35 (1H, s).
51		4-metil-6-(6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolina	DMSO-d_6; δ 2,68 (3H, s) 7,62 (1H, dd, J = 9,6, 1,6 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 8,8, 1,6 Hz), 8,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,25 (1H , s), 8,35 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,38 (1H, s), 8,87 (1H, s), 9,17 (1H, s), 9,48 (1H, s).

54		6-(7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)isoquinolina	DMSO-d_6; δ 2,55-2,60 (2H, m), 3,88 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,30-4,33 (2H, m), 6,77-6,79 (1H, m), 7,86 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,23 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,38 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 8,51 (1H, s), 8,53 (1H , d, J = 5,6 Hz), 8,89 (1H, s), 9,08 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,31 (1H, s).
93		5-(3-(4-metoxiisoquinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona	DMSO-d_6; δ 3,55 (3H, s), 4,10 (3H, s), 6,57 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,00-8,06 (1H, m), 8,12-8,21 (2H, m), 8,40-8,46 (2H , m), 8,91 (1H, s), 8,96-9,01 (2H, m), 9,10 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,47 (1H, d, J = 2,0 Hz)

Ejemplo 31

1-metil-N-(5-(1-oxo-2,6-naftiridin-2(1H)-il)tiazol-2-il)piperidin-4-carboxamida



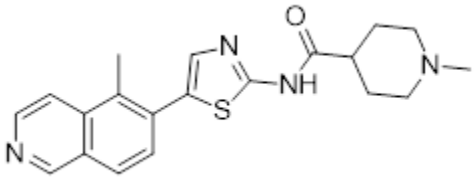
Ejemplo 31

Una solución de 2,6-naftiridin-1(2H)-ona (200 mg, 1,37 mmol), N-(5-bromotiazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida (541 mg, 1,78 mmol), CuI (52 mg, 0,27 mmol) y K_3PO_4 (581 mg, 2,74 mmol) en DMSO (6 ml) se burbujearon con N_2 durante 6 minutos. Se añadió DMEA (48 mg, 0,55 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x3). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna

ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 4 g, eluyente de gradiente de MeOH/DCM al 20~30 % @ 25 ml/min), luego se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (FA al 0,225 % como un aditivo; Método C) y se liofilizó para dar el compuesto del título (8 mg, rendimiento: 1 %, sal FA) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) *δ*1,62-1,71 (2H, m), 1,76-1,81 (2H, m), 1,85-1,91 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,41-2,44 (1H, m), 2,79-2,84 (2H, m), 6,98 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 7,86 (1H, s), 7,99 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 8,10 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,23 (1H, s), 8,73 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 9,16 (1H, s), 12,15 (1H, s).

Ejemplo 33

1-metil-N-(5-(5-metilisoquinolin-6-il)tiazol-2-il)piperidin-4-carboxamida

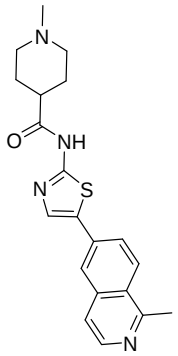
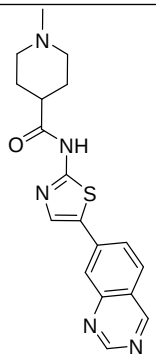
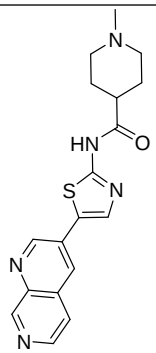
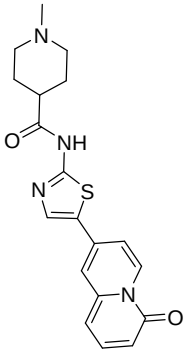


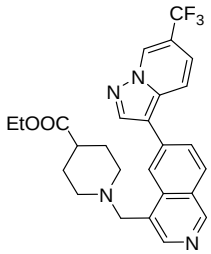
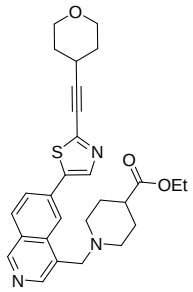
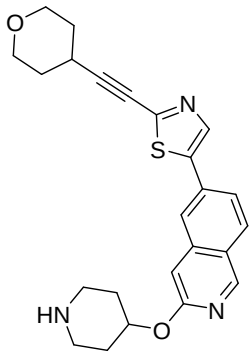
Ejemplo 33

Una mezcla del compuesto Int-11 (100 mg, 0,444 mmol), 1-metil-N-(tiazol-2-il)piperidin-4-carboxamida (108 mg, 0,488 mmol), $Pd(OAc)_2$ (10 mg, 0,044 mmol), t-Bu_3PHBF_4 (26 mg, 0,089 mmol) y Cs_2CO_3 (289 mg, 0,888 mmol) en DMF anhidro (3 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. Luego la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (25 ml) y se extrajo con EtOAc (60 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (25 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se trituró con CH_3CN (2 ml), luego se purificó mediante HPLC prep. (0,225 % de FA como aditivo; Método C) y se liofilizó para dar el compuesto del título (24,14 mg, rendimiento: 13 %, sal de FA) como un sólido blanco. (^{1}H NMR 400MHz, CD_3OD) *δ* 1,99-2,10 (2H, m), 2,10-2,20 (2H, m), 2,73-2,81 (7H, m), 2,85-2,90 (2H, m), 3,40-3,45 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,69 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,02 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,07 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 8,47 (1H, s), 8,54 (1H, d, *J* = 6,4 Hz), 9,24 (1H, s).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera análoga al **Ejemplo 33**

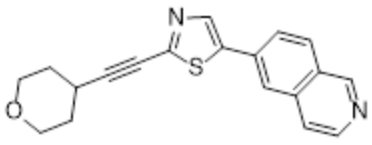
Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	^{1}H NMR (400MHz)

36		1-metil-N-(5-(1-metilisoquinolin-6-il)tiazol-2-il)piperidin-4-carboxamida	DMSO-d_6; δ 1,64-1,77 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,00-2,05 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,50-2,55 (1H, m), 2,88 (3H, s) , 2,95-3,00 (2H, m), 7,68 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 7,99 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz), 8,11 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 8,14 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,22 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,34 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 12,35 (1H, s).
37		1-metil-N-(5-(quinazolin-7-il)tiazol-2-il)piperidin-4-carboxamida	DMSO-d_6; δ 1,80-1,95 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,70-2,80 (4H, m), 2,95-3,05 (2H, m), 3,40-3,50 (2H, m), 7,94-8,03 (2H, m), 8,05-8,15 (2H, m), 8,28 (1H, s), 9,14 (1H, s), 9,43 (1H, s).
39		N-(5-(1,7-naftiridin-3-il)tiazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida	CD_3OD; δ 1,96-2,13 (2H, m), 2,21-2,34 (2H, m), 2,90-3,00 (4H, m), 3,10-3,15 (2H, m), 3,60-3,70 (2H, m), 8,06 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 8,23 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,62 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 9,45-9,55 (2H, m).
40		1-metil-N-(5-(4-oxo-4H-quinolizin-8-il)tiazol-2-il)piperidin-4-carboxamida	DMSO-d_6; δ 1,61-1,74 (2H, m), 1,77-1,86 (2H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,53-2,56 (1H, m), 2,79-2,89 (2H, m), 6,37 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 6,85 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,56 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,68-7,76 (1H, m), 7,90 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,25 (1H, s), 8,90 (1H, d, *J* = 8,0 Hz).

87		1-((6-(6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolin-4-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo	---
90		1-((6-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol-5-il)isoquinolin-4-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo	---
98		5-(3-(piperidin-4-iloxi)isoquinolin-6-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol	CD_3OD; δ 1,75-1,87 (2H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 2,12-2,20 (2H, m), 2,25-2,36 (2H, m), 2,98-3,13 (1H, m), 3,27-3,32 (2H, m), 3,45-3,53 (2H, m), 3,56-3,66 (2H, m), 3,89-4,01 (2H, m), 5,38-5,45 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,77 (1H, dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz), 8,03-8,11 (2H, m), 8,30 (1H, s), 9,01 (1H, s).

Ejemplo 42

5-(isoquinolin-6-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol



Ejemplo 42

Paso 1. Síntesis de 2-bromo-5-(isoquinolin-6-il)tiazol

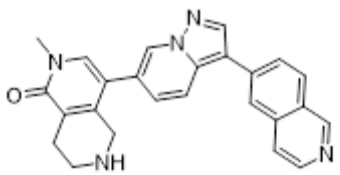
A una mezcla de $CuBr_2$ (590 mg, 2,64 mmol) y nitrito de isoamilo (464 mg, 3,96 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió el compuesto Int-4 (300 mg, 1,32 mmol) en DMF (4 ml) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas y se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 ml) y se filtró, el sólido se suspendió en una solución de DCM/MeOH (30 ml, 10/1) y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 2/1) para dar 2-bromo-5-(isoquinolin-6-il)tiazol (90 mg, rendimiento: 23%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ7,86 (1H, *d, J*= 6,0 Hz), 8,02 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz), 8,18-8,27 (2H, m), 8,36 (1H, s), 8,55 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 9,33 (1H, s).

Paso 2. Síntesis de 5-(isoquinolin-6-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol

Una mezcla de 2-bromo-5-(isoquinolin-6-il)tiazol (60 mg, 0,21 mmol), 4-etiniltetrahidro-2H-pirano (68 mg, 0,62 mmol), CuI (8 mg, 0,04 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (29 mg, 0,041 mmol) y Et_3N (104 mg, 1,03 mmol) en THF (4 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces a 0 °C, y luego la mezcla se agitó a 65ºC durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (PE/EtOAc = 2/1), luego se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (NH_3H_2O al 0,04 % + NH_4HCO_3 10 mM como aditivo) y se liofilizó para dar el compuesto del título (9,73 mg, rendimiento: 14%) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,81-1,92 (2H, m), 1,95-2,03 (2H, m), 2,93-3,03 (1H, m), 3,56-3,64 (2H, m), 3,96-4,03 (2H, m), 7,72 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 7,84 (1H, dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz), 7,99 (1H, s), 8,06 (1H, d, *J* = 8,4 Hz) , 8,15 (1H, s), 8,59 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 9,29 (1H, s).

Ejemplo 44

4-(3-(isoquinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

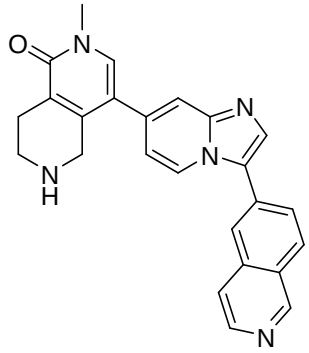
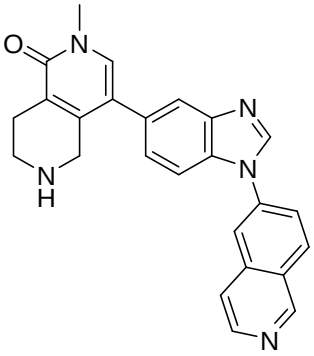


Ejemplo 44

A una solución del Ejemplo 43 (60 mg, 0,12 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a 25ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo

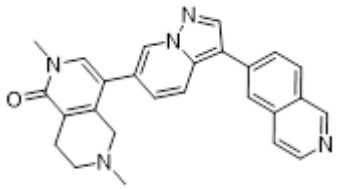
se purificó mediante HPLC prep. (TFA al 0,225 % como aditivo; Método C), luego se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (37,23 mg, rendimiento: 60 %, sal de TFA) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 2,95 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,56 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,69 (3H, s), 4,23 (2H, s), 7,56 (1H, dd, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,82 (1H, s), 8,37-8,44 (2H, m), 8,45-8,49 (1H, m), 8,53 (1H, s), 8,54 -8,56 (1H, m), 8,59 (1H, s), 8,74 (1H, s), 8,80 (1H, s), 9,63 (1H, s).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera análoga al **Ejemplo 44**

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	^{1}H NMR (400MHz)
47		4-(3-(isoquinolin-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	DMSO-d_6; δ 2,74 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,35-3,45 (2H, m), 3,56 (3H, s), 4,17 (2H, s), 7,34 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,90- 7,95 (2H, m), 8,17-8,30 (2H, m), 8,46-8,59 (3H, m), 8,69 (1H, d, J = 6,0 Hz), 9,09 (1H, d, J = 6,8 Hz), 9,30 -9,40 (2H, m), 9,67 (1H, s).
50		4-(1-(isoquinolin-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	DMSO-d_6; δ 3,00-3,10 (3H, m), 3,45-3,50 (4H, m), 3,65-3,75 (2H, m), 7,32 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,56 (1H, s), 7,74 (1H , s), 7,86 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,98 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,07 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 8,36 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,61 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,82 (1H, s), 9,45 (1H, s).

Ejemplo 45

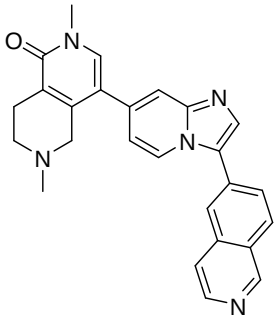
4-(3-(isoquinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

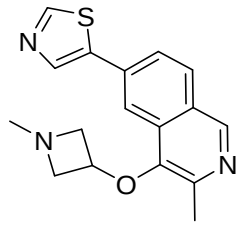
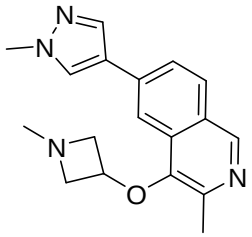
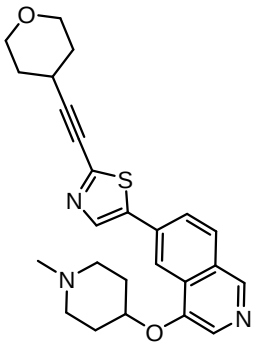
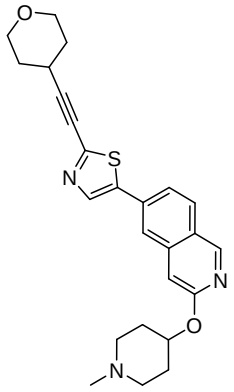


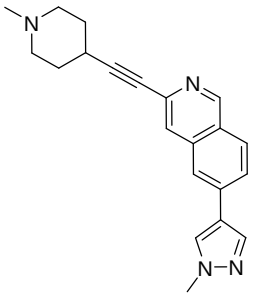
Ejemplo 45

A una solución del Ejemplo 44 (120 mg, 0,230 mmol, sal de TFA) en CH_3OH (3 ml) se le añadió DIPEA (30 mg, 0,23 mmol). La mezcla se agitó a 25ºC durante 0,5 horas. Luego se añadió HOAc (14 mg, 0,23 mmol) para ajustar el pH = 5 y se añadió HCHO acuoso al 37 % (93 mg, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Luego se añadió $NaBH_3CN$ (43 mg, 0,69 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora más. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC prep. (FA al 0,225 % como aditivo; Método C), luego se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (11,57 mg, rendimiento: 11 %, sal de FA) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,26 (3H, s), 2,53-2,59 (4H, m), 3,24-3,25 (2H, m), 3,48 (3H, s), 7,40-7,49 (1H , m), 7,70 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,09-8,14 (1H, m), 8,17-8,21 (1H, m), 8,24 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,33 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,67 (1H, s), 8,80 (1H, s), 9,28 (1H, s).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera análoga al **Ejemplo 45**

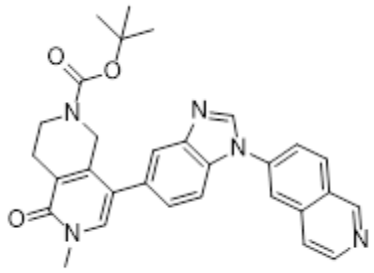
Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	^{1}H NMR (400MHz)
48		4-(3-(isoquinolin-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1 (2H)-ona	DMSO-d_6; δ 2,27 (3H, s), 2,50-2,55 (2H, m), 2,58-2,60 (2H, m), 3,28 (2H, s), 3,50 (3H, s), 7,05 (1H, dd, J = 7,2, 1,6 Hz), 7,65 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 8,08 (1H, s) , 8,27 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,35 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,85 (1H, d, J = 6,4 Hz) , 9,36 (1H,s).

76		5-(3-metil-4-((1-metilazetidin-3-il)oxi)isoquinolin-6-il)tiazol	DMSO-d_6; δ 2,55 (3H, s), 2,56 (3H, s), 3,64-3,74 (2H, m), 3,92-4,00 (2H, m), 4,66-4,75 (1H, m), 8,01 (1H, dd, J = 8,4, 2,8 Hz), 8,11 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,60 (1H, s), 9,06 (1H, s), 9,23 (1H, s)
78		3-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-((1-metilazetidin-3-il)oxi)isoquinolina	DMSO-d_6; δ 2,37 (3H, s), 2,53 (3H, s), 3,34-3,42 (2H, m), 3,72-3,75 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,56-4,62 (1H, m), 7,80 -7,94 (1H, m), 7,98 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,13-8,20 (1H, m), 8,39 (1H, s), 8,94 (1H, s).
97		5-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)isoquinolin-6-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol	DMSO-d_6; δ 1,63-1,71 (2H, m), 1,87-1,95 (4H, m), 2,03-2,14 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,43-2,49 (2H, m), 2,75-2,82 (2H, m), 3,05-3,08 (1H, m), 3,78-3,86 (4H, m), 4,80-4,83 (1H, m), 8,06-8,11 (1H, m), 8,13-8,21 (1H, m), 8,27 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,95 (1H, s).
100		5-(3-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)isoquinolin-6-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol	CD_3OD; δ 1,74-1,89 (2H, m), 1,92-2,04 (2H, m), 2,05-2,17 (2H, m), 2,18-2,31 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,95-3,14 (3H, m), 3,20-3,29 (2H, m), 3,55-3,65 (2H, m), 3,90-4,01 (2H, m), 5,22-5,36 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,75 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 8,00-8,10 (2H, m), 8,29 (1H, s), 8,99 (1H, s).

107		6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-((1-metilpiperidin-4-il)etinil)isoquinolina	DMSO-d_6; δ 1,65-1,76 (2H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,52-2,54 (1H, m), 2,69-2,90 (4H, m), 3,91 (3H, s) , 7,85 (1H, s), 7,92 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 8,05 (1H, s), 8,07-8,12 (2H, m), 8,35 (1H, s), 9,16 (1H, s).

Ejemplo 49

8-(1-(isoquinolin-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-6-metil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-naftiridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



Ejemplo 49

Paso 1. Síntesis de N-(4-bromo-2-nitrofenil)isoquinolin-6-amina

A una solución de isoquinolin-6-amina (1,00 g, 6,94 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió NaH (417 mg, 10,4 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C y se agitó durante 0,5 horas. Se añadió 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (1,53 g, 6,94 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante otras 0,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL x2), salmuera (20 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante Combi Flash (0% a 60% EtOAc en PE) para dar N-(4-bromo-2-nitrofenil)isoquinolin-6-amina (500 mg, rendimiento: 21%) como un sólido amarillo.

Paso 2. Síntesis de 4-bromo-N^1-(isoquinolin-6-il)benceno-1,2-diamina

Una mezcla de N-(4-bromo-2-nitrofenil)isoquinolin-6-amina (200 mg, 0,581 mmol), Fe en polvo (130 mg, 2,32 mmol) y NH_4Cl (125 mg, 2,32 mmol) en EtOH (2 ml) y H_2O (2 ml) se agitaron a 75 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el sólido se lavó con EtOH caliente (10 mL x3). El filtrado se concentró para dar 4-bromo-N^1-(isoquinolin-

6-il)benceno-1,2-diamina (180 mg, bruto) en forma de un sólido amarillo.

Paso 3. Síntesis de 6-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)isoquinolina

A una solución de 4-bromo-N1-(isoquinolin-6-il)benceno-1,2-diamina (180 mg, 0,573 mmol) en trimetoximetano (6,22 g, 58,6 mmol) se le añadió PPTS (15 mg, 0,057 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante Combi Flash (0% a 100% EtOAc en PE) para dar 6-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)isoquinolina (170 mg, rendimiento : 92%) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ7,54 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz),7,80 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,98 (1H, d, *J* = 5,6 Hz) , 8,02-8,07 (2H, m), 8,35 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,42 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,62 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 8,83 (1H, s), 9,46 (1H, s).

Paso 4. Síntesis de 6-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)isoquinolina

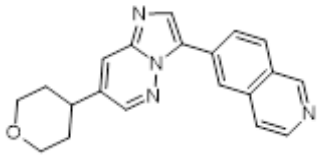
Una mezcla de 6-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)isoquinolina (170 mg, 0,524 mmol), Bis-Pin (160 mg, 0,630 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (48 mg, 0,052 mmol), PCy_3 (30 mg, 0,11 mmol) y KOAc (103 mg, 1,05 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar 6-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)isoquinolina (194 mg, bruto) como un sólido amarillo.

Paso 5.Síntesis de 8-(1-(isoquinolin-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-6-metil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-naftiridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 6-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)isoquinolina (194 mg, 0,553 mmol), 8-bromo-6-metil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-naftiridina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (162 mg, 0,470 mmol), XPos-Pd-G_3 (45 mg, 0,052 mmol) y K_2CO_3 (145 mg, 1,05 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y H_2O (1 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces, luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción luego se inactivó mediante la adición de H_2O (25 mL) y se extrajo con EtOAc (25 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante Combi Flash (0% a 10% MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (240 mg, rendimiento: 90%) como un aceite amarillo.

Ejemplo 55

6-(7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)isoquinolina



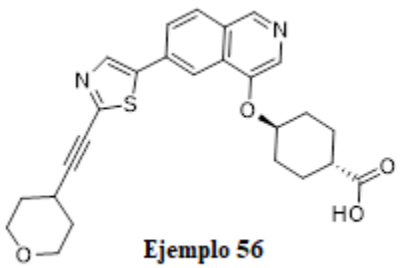
Ejemplo 55

Una mezcla del Ejemplo 54 (40 mg, 0,12 mmol), Pd al 10 %/C (20 mg) en MeOH (5 ml) se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas bajo atmósfera de H_2 (15 Psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (FA al 0,225 % como aditivo; Método C) y se liofilizó para dar el compuesto del título (7,06 mg, rendimiento: 17 %) como un sólido amarillo.

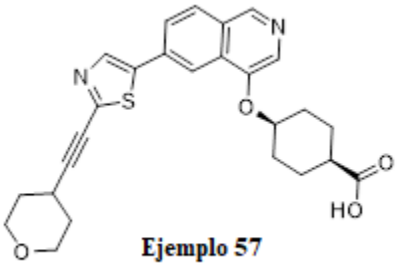
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,76-1,90 (4H, m), 2,94-3,08 (1H, m), 3,44-3,52 (2H, m), 3,99-4,01 (2H, m), 7,87 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 8,08 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,22 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,38 (1H, dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz), 8,48 (1H, s), 8,53 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 8,80 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,89 (1H, s), 9,31 (1H, s).

Ejemplos 56 y 57

Ácido (1r,4r)-4-((6-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol-5-il)isoquinolin-4-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico (Ej. 56) y (1s,4s)-4-((6-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol-5-il)isoquinolin-4-il)oxi)ciclohexano-1-carboxílico (Ej. 57)



Ejemplo 56



Ejemplo 57

Paso 1. Síntesis de 4-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-4-il)oxi)ciclohexano-1-carboxilato de etilo

Una mezcla del compuesto Int-21 (770 mg, 2,04 mmol), Bis-Pin (620 mg, 2,44 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (149 mg, 0,204 mmol) y KOAc (400 mg, 4,07 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se desgasficó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante Combi Flash

(0% a 100% EtOAc en PE) para dar 4-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-4-il)oxi)ciclohexano-1-carboxilato de etilo (550 mg, rendimiento: 64%) como un aceite incoloro.

Paso 2. Síntesis de 4-((6-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol-5-il)isoquinolin-4-il)oxi)ciclohexano-1-carboxilato de etilo

Una mezcla de 4-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-4-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de etilo (375 mg, 0,882 mmol), 5-bromo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol (200 mg, 0,735 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (48 mg, 0,074 mmol) y Na_2CO_3 (156 mg, 1,47 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H_2O (1 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante Combi Flash (0% a 100% EtOAc en PE) para dar 4-((6-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol-5-il)isoquinolin-4-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de etilo (100 mg, rendimiento: 28%) como goma amarilla.

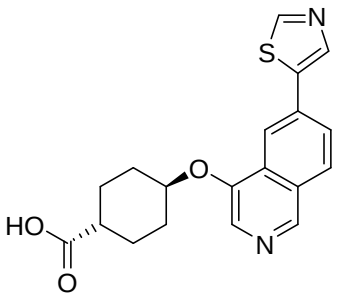
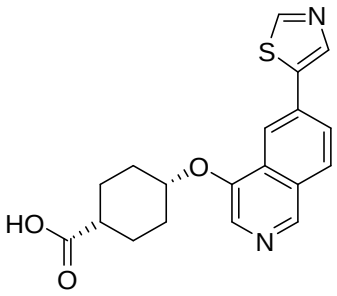
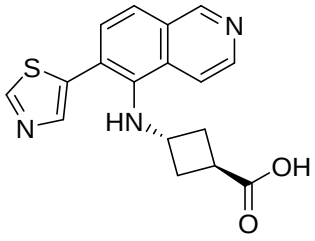
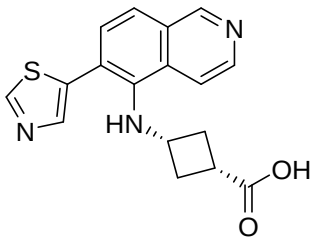
Paso 3. Síntesis de ácido (cis/trans)-4-((6-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol-5-il)isoquinolin-4-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico

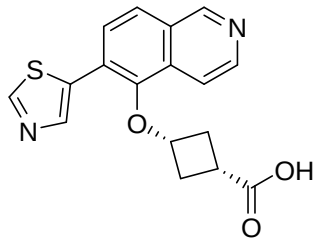
A una solución de 4-((6-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol-5-il)isoquinolin-4-il)oxi)ciclohexan-1-carboxilato de etilo (100 mg, 0,204 mmol) en MeOH (4 ml) y THF (4 ml) se añadió $LiOH.H_2O$ (86 mg, 2,0 mmol) en H_2O (1 ml). La mezcla se agitó a 25ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se acidificó con HCl acuoso 1 N hasta pH = 3 y se purificó mediante HPLC prep. (HCl al 0,05 % como aditivo) y después se liofilizó para dar el Ejemplo 56 (7,37 mg, rendimiento: 7,66 %, pico 1) como un sólido amarillo y el Ejemplo. 57 (15,38 mg, rendimiento: 16,23 %, pico 2) como un sólido amarillo.

Ejemplo 56: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,62-1,70 (2H, m), 1,71-1,79 (4H, m), 1,80-1,84 (1H, m), 1,85-1,94 (4H, m), 1,98-2,05 (2H, m), 2,99-3,11 (1H, m), 3,41-3,52 (2H, m), 3,76-3,87 (2H, m), 4,90-4,96 (1H, m), 8,09 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 8,17-8,20 (1H, m), 8,25 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,93 (1H, s), 12,19 (1H, brs).

Ejemplo 57: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,60-1,72 (6H, m), 1,87-1,95 (2H, m), 2,00-2,07 (2H, m), 2,20-2,25 (2H, m), 2,35-2,40 (1H, m), 3,05-3,13 (1H, m), 3,46-3,51 (2H, m), 3,80-3,85 (2H, m), 4,70-4,90 (1H, m), 8,30 (1H , d, J = 8,4 Hz), 8,35 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,48 (1H, s), 8,66 (1H, s), 9,30 (1H, s).

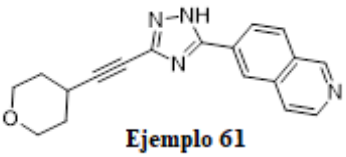
Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera análoga a los **Ejemplos 56 y 57**

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	^{1}H NMR (400MHz)
58		Ácido (1r,4r)-4-((6-(tiazol-5-il)isoquinolin-4-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico	DMSO-d_6; δ 1,57-1,67 (4H, m), 1,97-2,04 (2H, m), 2,19-2,27 (2H, m), 2,34-2,41 (1H, m), 4,57-4,80 (1H, m), 8,09 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 8,16-8,20 (1H, m), 8,23-8,25 (1H, m), 8,32 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,93 (1H, s), 9,21 (1H, s).
59		Ácido (1s,4s)-4-((6-(tiazol-5-il)isoquinolin-4-il)oxi)ciclohexan-1-carboxílico	DMSO-d_6; δ 1,70-1,91 (7H, m), 1,97-2,07 (2H, m), 4,92-4,96 (1H, m), 8,09 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 8,16-8,20 (1H, m), 8,26-8,30 (2H, m), 8,53 (1H, s), 8,92 (1H, s), 9,20 (1H, s).
67		Ácido (1r,3r)-3-((6-(tiazol-5-il)isoquinolin-5-il)oxi)ciclobutan-1-carboxílico	DMSO-d_6; δ 2,16-2,25 (2H, m), 2,29-2,37 (2H, m), 2,79-2,90 (1H, m), 3,57-3,72 (1H, m), 5,62 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,24 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,41 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 6,0 Hz), 9,15 (1H, s), 9,24 (1H, s), 12,10 (1H, s).
68		Ácido (1s,3s)-3-((6-(tiazol-5-il)isoquinolin-5-il)amino)ciclobutan-1-carboxílico	DMSO-d_6; δ 2,18-2,25 (4H, m), 3,24-3,40 (2H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 7,77 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,42 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 6,0 Hz), 9,15 (1H, s), 9,24 (1H, s), 12,17 (1H , brs).

69		Ácido (1s,3s)-3-((6-(tiazol-5-il)isoquinolin-5-il)oxi)ciclobutan-1-carboxílico	DMSO-d_6; δ 2,34-2,41 (4H, m), 2,42-2,47 (1H, m), 4,16-4,62 (1H, m), 7,93 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,51-8,65 (2H, m), 9,25 (1H, s), 9,35 (1H, s), 12,28 (1H, s).

Ejemplo 61

6-(3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)isoquinolina



Ejemplo 61

Paso 1. Síntesis de 3,5-dibromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol

A una solución de 3,5-dibromo-1H-1,2,4-triazol (500 mg, 2,20 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió Et_3N (0,9 ml) y SEM-Cl (551 mg, 3,31 mmol). La mezcla se agitó a 25ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 2/1) para proporcionar 3,5-dibromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol (500 mg, rendimiento: 46%) como aceite marrón.

Paso 2. Síntesis de 6-(3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)isoquinolina

Una mezcla de 3,5-dibromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol (400 mg, 1,12 mmol), compuesto Int-1 (314 mg, 1,23 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (82 mg, 0,11 mmol) y Na_2CO_3 (237 mg, 2,24 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y H_2O (2 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces, luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 1/1) para proporcionar 6-(3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)isoquinolina (240 mg, rendimiento: 32%) como aceite marrón.

Paso 3. Síntesis de 6-(3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)isoquinolina

Una mezcla de 6-(3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)isoquinolina

(240 mg, 0,592 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (42 mg, 0,06 mmol), CuI (23 mg, 0,12 mmol) y Et_3N (299 mg, 2,96 mmol) en DMF (5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, luego se añadió 4-etiniltetrahidropirano (130 mg, 1,18 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 80ºC durante 2 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 1/1) para proporcionar 6-(3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)isoquinolina (176 mg, rendimiento: 40%) como aceite marrón.

Paso 4. Síntesis de (5-(isoquinolin-6-il)-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metanol

Una solución de 6-(3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)isoquinolina (126 mg, 0,290 mmol) en DCM (4 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a 25ºC durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar (5-(isoquinolin-6-il)-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metanol (140 mg, bruto, sal de TFA) como un sólido marrón.

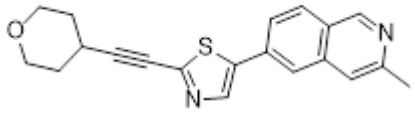
Paso 5. Síntesis de 6-(3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)isoquinolina

Una mezcla de (5-(isoquinolin-6-il)-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metanol (140 mg, 0,419 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió $NH_3.H_2O$ acuoso al 28 % (2 ml). La mezcla se agitó a 25ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC prep. (NH_4HCO_3 al 0,05 % como aditivo), luego se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (45 mg, rendimiento: 36 %) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1,57-1,73 (2H, m), 1,84-1,95 (2H, m), 2,96-3,05 (1H, m), 3,45-3,51 (2H, m), 3,79 -3,88 (2H, m), 7,93 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 8,23 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,25-8,30 (1H, m), 8,55 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 8,60 (1H, s), 9,35 (1H, s).

Ejemplo 62

5-(3-metilisoquinolin-6-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol



Ejemplo 62

Paso 1. Síntesis de 2-bromo-5-(3-metilisoquinolin-6-il)tiazol

A una solución del compuesto nitrito de isoamilo (73 mg, 0,62 mmol) y $CuBr_2$ (185 mg, 0,829 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió el compuesto Int-12 (100 mg, 0,414 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 1 hora y se diluyó con agua (30 mL), luego se extrajo con EtOAc (30 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. Luego, el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 2/1) para proporcionar 2-bromo-5-(3-metilisoquinolin-6-il)tiazol (100 mg, rendimiento: 70%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 2,62 (3H, s), 7,67 (1H, s), 7,92 (1 H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 8,11 (1H, s), 8,16 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,34 (1H, s), 9,24 (1H, s).

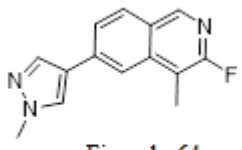
Paso 2. Síntesis de 5-(3-metilisoquinolin-6-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol

Una mezcla de 2-bromo-5-(3-metilisoquinolin-6-il)tiazol (50 mg, 0,16 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(12 mg, 0,016 mmol), CuI (6 mg, 0,03 mmol) y Et_3N (99 mg, 0,98 mmol) en THF (3 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. Luego se añadió 4-etiniltetrahidro-2H-pirano (27 mg, 0,25 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 40ºC durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (EtOAc como eluyente) y se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (FA al 0,225 % como aditivo; Método C), luego se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (11 mg, rendimiento: 13 %) como un sólido blanquecino.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,61-1,73 (2H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 2,62 (3H, s), 3,02-3,10 (1H, m), 3,43-3,52 (2H, m), 3,70-3,93 (2H, m), 7,66 (1H, s), 7,95 (1H, dd, J = 8,8, 1,2 Hz), 8,12-8,18 (2H, m), 8,50 (1H, s), 9,23 (1H, s).

Ejemplo 64

3-fluoro-4-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolina



Ejemplo 64

Paso 1. Síntesis de 4-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina

Una mezcla de 4-yodo-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina (500 mg, 1,43 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (717 mg, 2,86 mmol, 50 % en tolueno), $Pd(dppf)Cl_2$ (105 mg, 0,143 mmol) y K_3PO_4 (606 mg, 2,86 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces y se agitó a 90 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 10/1) para proporcionar 4-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina (220 mg, rendimiento: 65%) como un sólido amarillo.

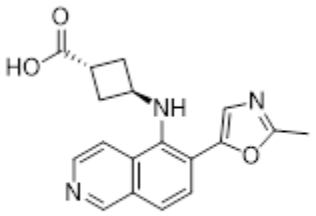
Paso 2. Síntesis de 3-fluoro-4-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolina

Se añadió lentamente una solución de $NaNO_2$ (232 mg, 3,36 mmol) en H_2O (5 ml) a una mezcla de 4-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3- amina (160 mg, 0,671 mmol) en HF al 70 %/piridina (11,0 g, 77,7 mmol) a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Luego la mezcla de reacción se agitó a 20°C durante otra hora. La mezcla de reacción se basificó con Na_2CO_3 acuoso saturado hasta pH = 9 y se extrajo con DCM (20 ml x 3). La capas orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (NH_4HCO_3 10 mM como aditivo) y después se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (29,2 mg, rendimiento: 18 %) en forma de un sólido blanco.

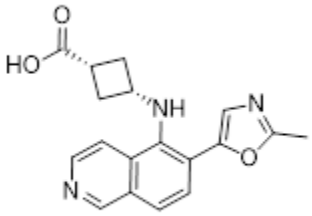
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,59 (3H, s), 4,02 (3H, s), 7,66 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,82 (1H, s), 7,95-8,05 (3H, m), 8,76 (1H, s).

Ejemplos 65 y 66

Ácido (1r,3r)-3-((6-(2-metiloxazol-5-il)isoquinolin-5-il)amino)ciclobutano-1-carboxílico (Ej. 65) y ácido (1s,3s)-3-((6-(2-metiloxazol-5-il)isoquinolin-5-il)amino)ciclobutano-1-carboxílico (Ej. 66)



Ejemplo 65



Ejemplo 66

Paso 1. Síntesis de 3-((6-(2-metiloxazol-5-il)isoquinolin-5-il)amino)ciclobutano-1-carboxilato de etilo

A una solución del compuesto Int-23 (280 mg, 1,24 mmol) y 3-oxociclobutano-1-

carboxilato de etilo (353 mg, 2,49 mmol) en DCM (30 ml) se añadió $TiCl_4$ (1,89 g, 9,94 mmol) a 0 °C, la mezcla se agitó a 45 °C durante 16 horas. Se añadió $NaBH_3CN$ (273 mg, 4,35 mmol) a la mezcla de reacción a 20 °C, la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 3 horas y se agitó a 45 °C durante 16 horas para dar una suspensión amarilla. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 ml), luego se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 ml) y se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con DCM (50 ml x 2). El filtrado se separó y se extrajo con DCM (80 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtrón y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente de ~2 % de gradiente de MeOH/DCM @ 40 ml/min) para dar 3-((6-(2-metiloxazol- 5-il)isoquinolin-5-il)amino)ciclobutano-1-carboxilato (160 mg, rendimiento: 30%) como un sólido amarillo.

Paso 2. Síntesis del ácido (cis/trans)-3-((6-(2-metiloxazol-5-il)isoquinolin-5-il)amino)ciclobutano-1-carboxílico

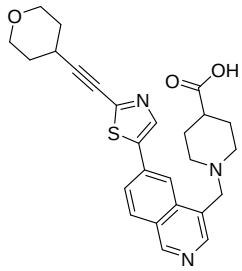
A una solución de 3-((6-(2-metiloxazol-5-il)isoquinolin-5-il)amino)ciclobutano-1-carboxilato de etilo (160 mg, 0,455 mmol) en THF (3 ml) y H_2O (3 ml) se añadió $LiOH.H_2O$ (96 mg, 2,3 mmol), la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas para dar una solución amarilla. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso 1 N hasta pH = 5 y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep (HCl al 0,05 % como aditivo) y se liofilizó para dar el Ejemplo 65 (28 mg, rendimiento: 19 %) como un sólido amarillo y el Ejemplo 66 (87 mg, rendimiento: 59 %) como un sólido amarillo.

Ejemplo 65: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,30-2,39 (2H, m), 2,40-2,47 (2H, m), 2,56 (3H, s), 2,85-2,96 (1H, m), 3,81-3,93 (1H, m), 7,68 (1H, s), 8,07-8,15 (2H, m), 8,69 (1H, d, *J* = 6,8 Hz), 8,79 (1H, d, *J* = 6,8 Hz), 9,78 (1H, s).

Ejemplo 66: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,30-2,41 (4H, m), 2,55-2,62 (4H, m), 3,50-3,68 (1H, m), 7,72 (1H, s), 8,08-8,18 (2H, m), 8,69 (1H, d, *J* = 6,8 Hz), 8,76 (1H, d, *J* = 6,8 Hz), 9,77 (1H, s).

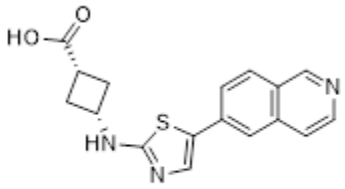
El siguiente compuesto se sintetizó de forma análoga a **los Ejemplos 65 y 66**

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	^{1}H NMR (400MHz)

91		Ácido 1-((6-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol-5-il)isoquinolin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico	DMSO-d_6; δ 1,42-1,57 (2H, m), 1,62-1,74 (2H, m), 1,80-1,85 (2H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 2,10-2,15 (2H, m), 2,19-2,29 (1H, m), 2,80-2,90 (2H, m), 3,03-3,12 (1H, m), 3,42-3,53 (2H, m), 3,79-3,86 (2H, m), 3,88 (2H, s), 8,08 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,42 (1H, s), 8,50-8,58 (2H, m), 9,25 (1H, s), 12,12 (1H, brs).

Ejemplo 71

Ácido (1s,3s)-3-((5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)amino)ciclobutano-1-carboxílico



Ejemplo 71

Paso 1. Síntesis de (1s,3s)-3-((5-bromotiazol-2-il)(terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutano-1-carboxilato de metilo

Una mezcla de (5-bromotiazol-2-il)carbamato de terc-butilo (900 mg, 3,22 mmol), (1r,3r)-3-hidroxiciclobutano-1-carboxilato de metilo (671 mg, 5,16 mmol), PPh_3 (1,69 g, 6,45 mmol) en THF (10 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, luego se añadió el DIAD (1,04 g, 5,16 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para proporcionar (1s,3s)-3-((5-bromotiazol-2-il)(terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutano-1-carboxilato de metilo (895 mg, rendimiento: 71%) como un aceite amarillo.

Paso 2. Síntesis de (1s,3s)-3-((terc-butoxicarbonil)(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)amino)ciclobutano-1-carboxilato de metilo

Una mezcla de (1s,3s)-3-((5-bromotiazol-2-il)(terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutano-1-carboxilato de metilo (150 mg, 0,383 mmol), compuesto Int-1 (117 mg, 0,460 mmol), Pd(dtbpf)Cl_2(25 mg, 0,38 mmol) y Na_2CO_3 (81 mg, 0,77 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y H_2O (0,6

ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces y la mezcla se agitó a 90ºC durante 1,5 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 1/1) para proporcionar (1s,3s)-3-((terc-butoxicarbonil)(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)amino)ciclobutano-1-carboxilato de metilo (130 mg, rendimiento: 77%) como un aceite marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,56 (9H, s), 2,45-2,48 (2H, m), 2,69-2,81 (2H, m), 2,90-3,02 (1H, m), 3,61 (3H , s), 5,08-5,22 (1H, m), 7,83 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 8,03 (1H dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz), 8,11-8,17 (3H, m), 8,50 (1H , d, *J* = 5,6 Hz), 9,27 (1H, s).

Paso 3. Síntesis de (1s,3s)-3-((5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)amino)ciclobutano-1-carboxilato de metilo

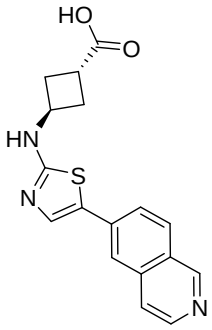
A una solución de (1s,3s)-3-((terc-butoxicarbonil)(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)amino)ciclobutano-1-carboxilato de metilo (130 mg, 0,295 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (2 ml) y se agitó a 20ºC durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró y luego se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta pH = 8 y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar (1s,3s)-3-((5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)amino)ciclobutano-1-carboxilato de metilo (92 mg, bruto) como un sólido amarillo.

Paso 4. Síntesis de ácido (1s,3s)-3-((5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)amino)ciclobutano-1-carboxílico

Una mezcla de (1s,3s)-3-((5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)amino)ciclobutano-1-carboxilato de metilo (92 mg, 0,27 mmol) en THF (2 ml), MeOH (2 ml) y H_2O (1 ml) $LiOH.H_2O$ (114 mg, 2,71 mmol). La mezcla se agitó a 20ºC durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se acidificó con HCl acuoso 1 N hasta pH = 5 y se filtró. El sólido se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (NH_4OAc al 0,05 % como aditivo) y luego se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (35,79 mg, rendimiento: 40 %) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,06-2,18 (2H, m), 2,57-2,65 (2H, m), 2,75-2,84 (1H, m), 4,05-4,17 (1H, m), 7,73 -7,81 (3H, m), 7,90 (1H, dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz), 8,04 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,35 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 8,44 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 9,19 (1H, brs).

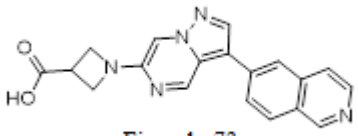
El siguiente compuesto se sintetizó de forma análoga al **Ejemplo 71**

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	^{1}H NMR (400MHz)

72		Ácido (1s,3s)-3-((5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)amino)ciclobutano-1-carboxílico	DMSO-d_6; δ 2,20-2,31 (2H, m), 2,53-2,59 (2H, m), 2,95-3,05 (1H, m), 4,22-4,34 (1H, m), 7,73-7,82 (3H, m), 7,92 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz), 8,04 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,38-8,46 (2H, m), 9,19 (1H, s), 12,36 (1H, brs).

Ejemplo 73

Ácido 1-(3-(isoquinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)azetidin-3-carboxílico



Ejemplo 73

Paso 1. Síntesis de 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolina

Una mezcla de 6-cloro-3-yodopirazolo[1,5-a]pirazina (500 mg, 1,79 mmol), compuesto Int-1 (548 mg, 2,16 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (131 mg, 0,180 mmol) y Na_2CO_3 (569 mg, 5,38 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H_2O (1 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH = 10/1) para proporcionar 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)isoquinolina (200 mg, rendimiento: 40%) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 7,89 (1H, dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz), 8,06 (1H, s), 8,14 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,37 (1H, s), 8,56 (1H, d, *J* = 1,2 Hz), 8,61 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 9,24 (1H, d, *J* = 1,2 Hz), 9,32 (1H, s).

Paso 2. Síntesis de 1-(3-(isoquinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)azetidin-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de 6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)isoquinolina (140 mg, 0,499 mmol), clorhidrato de azetidin-3-carboxilato de etilo (302 mg, 1,50 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (46 mg, 0,050 mmol), RuPhos (47 mg, 0,099 mmol) y Cs_2CO_3 (812 mg, 2,49 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 110 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante

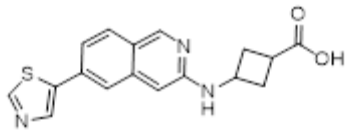
cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH = 10/1) para proporcionar 1-(3-(isoquinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)azetidin-3-carboxilato de etilo (190 mg, rendimiento: 76%) como un sólido amarillo.

Paso 3. Síntesis de ácido 1-(3-(isoquinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)azetidin-3-carboxílico

A una solución de 1-(3-(isoquinolin-6-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)azetidin-3-carboxilato de etilo (170 mg, 0,455 mmol) en THF (1,6 ml), MeOH (1,6 ml) y H_2O (0,8 ml) se añadió $LiOH.H_2O$ (191 mg, 4,55 mmol) a 20 °C y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió HCOOH para ajustar el pH = 3, el precipitado se filtró, después se trituró con DMF (3 ml) y se lavó con H_2O/CH_3CN (5 ml, 1/1), después se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (36,4 mg, rendimiento: 22%) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,56-3,62 (1H, m), 3,99-4,05 (2H, m), 4,12-4,18 (2H, m), 7,89 (1H, d, *J* = 6,0 Hz), 8,08 (1H, d, *J* = 1,2 Hz), 8,10-8,14 (1H, m), 8,16-8,21 (1H, m), 8,37 (1H, s), 8,50 (1H, d, *J* = 5,6 Hz) , 8,54 (1H, s), 9,28 (1H, s), 9,47 (1H, d, *J* = 1,2 Hz).

Ejemplo 74

Ácido 3-((6-(tiazol-5-il)isoquinolin-5-il)amino)ciclobutan-1-carboxílico



Ejemplo 74

Paso 1. Síntesis de 3-((6-bromoisoquinolin-5-il)amino)ciclobutan-1-carboxilato de etilo

A una solución de 6-bromoisoquinolin-3-amina (500 mg, 2,24 mmol) y 3-oxociclobutan-1-carboxilato de etilo (414 mg, 2,91 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió $TiCl_4$ (4,74 g, 25,0 mmol) gota a gota a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 6 horas, se añadió $NaBH_3CN$ (141 mg, 2,24 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 20 °C durante otras 6 horas. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado para ajustar a pH = 8 y se filtró. El filtrado se extrajo con DCM (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna instantánea de gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1) para proporcionar 3-((6-bromoisoquinolin-3-il)amino)ciclobutan-1-carboxilato de etilo (422 mg, rendimiento: 54%) como un sólido verde.

Paso 2. Síntesis de 3-((6-(tiazol-5-il)isoquinolin-3-il)amino)ciclobutan-1-carboxilato de etilo

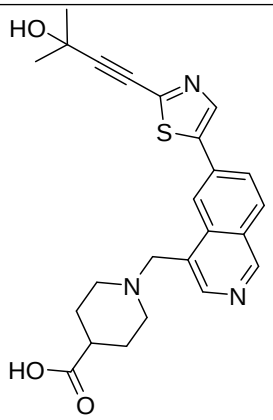
Una mezcla de 3-((6-bromoisoquinolin-3-il)amino)ciclobutan-1-carboxilato de etilo (300 mg, 0,859 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolan-2-il)tiazol (236 mg, 1,12 mmol), Na_2CO_3 (182 mg, 1,72 mmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (56 mg, 0,086 mmol) en dioxano (8 ml) y H_2O (1,5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua (30 mL) y luego se extrajo con EtOAc (50 mL x3). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna instantánea de gel de sílice (PE/EtOAc = 1/1) para proporcionar 3-((6-tiazol-5-il)isoquinolin-3-il)amino)ciclobutan-1-carboxilato de etilo (100 mg, rendimiento: 33%) como un sólido verde.

Paso 3. Síntesis de ácido 3-((6-(tiazol-5-il)isoquinolin-3-il)amino)ciclobutan-1-carboxílico

A una solución de 3-((6-(tiazol-5-il)isoquinolin-3-il)amino)ciclobutan-1-carboxilato de etilo (100 mg, 0,280 mmol) en THF (2 ml), H_2O (1 ml) y MeOH (2 ml) se añadió $LiOH.H_2O$ (47 mg, 1,1 mmol). La mezcla se agitó a 20ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó con FA hasta pH = 4 y después se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (FA al 0,225 % como aditivo; Método C) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (46,42 mg, rendimiento: 48 %, sal de FA, cis/trans = 1/1) como un sólido amarillo.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,07-2,15 (2H, m), 2,19-2,27 (2H, m), 2,56-2,62 (4H, m), 2,75-2,85 (1H, m), 2,97-3,05 (1H, m), 4,08-4,16 (1H, m), 4,23-4,30 (1H, m), 6,51 (1H, s), 6,57 (1H, s), 6,87-6,95 (2H, m), 7,50-7,52 (2H, m), 7,88-7,90 (4H, m), 8,44-8,47 (2H, m), 8,84-8,85 (2H, m), 9,15 (2H, s).

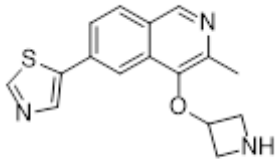
El siguiente compuesto se sintetizó de forma análoga al **Ejemplo 74**

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	^{1}H NMR (400MHz)

109		Ácido 1-((6-(2-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)tiazol-5-il)isoquinolin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico	DMSO-d_6; δ 1,45-1,50 (1H, m), 1,52 (6H, s), 1,75-1,83 (2H, m), 2,08-2,16 (2H, m), 2,50-2,55 (2H, m), 2,80-2,85 (2H, m), 3,88 (2H, s), 5,82 (1H, s), 8,08 (1H, dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz), 8,21 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,41 (1H, s), 8,52-8,57 (2H, m), 9,25 (1H, s).

Ejemplo 75

5-(4-(azetidin-3-iloxi)-3-metilisoquinolin-6-il)tiazol



Ejemplo 75

Paso 1. Síntesis de 3-((3-metil-6-(tiazol-5-il)isoquinolin-4-il)oxi)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo

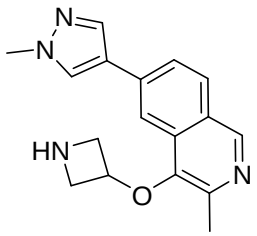
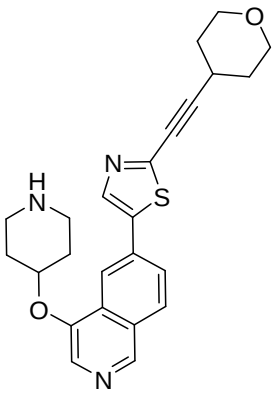
Una mezcla del compuesto Int-26 (600 mg, 1,53 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol (307 mg, 1,68 mmol), Pd(dtbpf)Cl_2 (149 mg, 0,230 mmol) y Na_2CO_3 (323 mg, 3,05 mmol) en dioxano (13 ml) y H_2O (2 ml) y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90ºC durante 3 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua (20 mL), luego se extrajo con EtOAc (30 mL x3). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice ultrarrápida (PE/EtOAc = 1/4) para proporcionar 3-((3-metil-6-(tiazol-5-il)isoquinolin-4-il)oxi)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, rendimiento: 28%) como aceite marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,40 (9H, s), 2,56 (3H, s), 4,15-4,26 (4H, m), 4,87-4,96 (1H, m), 7,90-8,10 (1H , m), 8,09 (1H, s), 8,20 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 8,60 (1H, s), 9,06 (1H, s), 9,22 (1H, s).

Paso 2. Síntesis de 5-(4-(azetidin-3-iloxi)-3-metilisoquinolin-6-il)tiazol

A una solución de 3-((3-metil-6-(tiazol-5-il)isoquinolin-4-il)oxi)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0,403 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (5 ml) y la mezcla de reacción

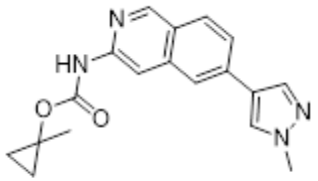
se agitó a 25ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se inactivó con NaOH acuoso 1 N (10 ml), luego se extrajo con DCM (15 ml x3). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (95 mg, rendimiento: 79%) como goma amarilla, parte del cual se usó directamente para reacciones adicionales; se purificaron 20 mg mediante HPLC prep. (NH_3H_2O al 0,05 % + NH_4HCO_3 10 mM como aditivo), después se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (10,32 mg) en forma de un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,64 (3H, s), 3,70-3,83 (2H, m), 3,88-4,00 (2H, m), 4,83-4,94 (1H, m), 8,05-8,15 (1H, m), 8,17 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,67 (1H, s), 9,13 (1H, s), 9,31 (1H, s).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera análoga al **Ejemplo 75**

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	^{1}H NMR (400MHz)
77		4-(azetidin-3-iloxi)-3-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolina	DMSO-d_6; δ 1,40 (9H, s), 2,54 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,15-4,25 (4H, m), 4,82-4,98 (1H, m), 7,80-7,94 (1H, m), 7,99 (1H, s), 8,05-8,14 (2H, m), 8,42 (1H, s), 8,96 (1H, s).
95		5-(4-(piperidin-4-iloxi)isoquinolin-6-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol	CD_3OD; δ 1,77-1,86 (2H, m), 1,97-2,04 (2H, m), 2,26-2,44 (4H, m), 3,04-3,11 (1H, m), 3,34-3,40 (2H, m), 3,66-3,53 (4H, m), 3,92-4,00 (2H, m), 5,11-5,19 (1H, m), 8,19-8,26 (1H, m), 8,32-8,40 (2H, m), 8,46 (1H, s), 8,54 (1H, s), 9,18 (1H, s).

Ejemplo 83

(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)carbamato de 1-metilciclopropilo



Ejemplo 83

Paso 1. Síntesis de (6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)carbamato de fenilo

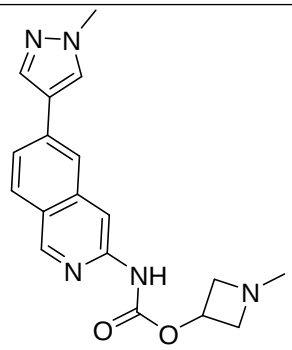
A una mezcla de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-amina (150 mg, 0,670 mmol) y piridina (53 mg, 0,67 mmol) en DCM (6 ml) se añadió una solución de carbonocloridato de fenilo (1,05 g, 6,69 mmol) en DCM (4 ml) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 18 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (15 mL x3). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna instantánea de gel de sílice (PE/EtOAc = 1/3) para dar (6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)carbamato de fenilo (210 mg, rendimiento: 47%) como un sólido blanquecino.

Paso 2. Síntesis de (6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)carbamato de 1-metilciclopropilo

A una solución de 1-metilciclopropanol (84 mg, 1,2 mmol) y 15-corona-5 (26 mg, 0,12 mmol) en THF (2 ml) se le añadió NaH (70 mg, 1,7 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0°C y se agitó durante 1 hora. Se añadió una solución de (6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)carbamato de fenilo (200 mg, 0,580 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 20 °C durante otras 4 horas bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (15 mL x3). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (NH_4HCO_3 10 mM como aditivo), luego se liofilizó para producir el compuesto del título (8,57 mg, rendimiento: 5 %) como un sólido blanquecino.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,68-0,74 (2H, m), 0,87-0,93 (2H, m), 1,58 (3H, s), 3,91 (3H, s), 7,73-7,75 (1H , m), 7,97-8,04 (2H, m), 8,08 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,98 (1H, s), 10,01 (1H, s).

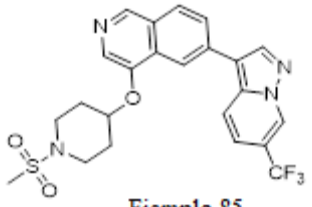
El siguiente compuesto se sintetizó de forma análoga al **Ejemplo 83**

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	^{1}H NMR (400MHz)

84		(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)carbamato de 1-metilazetidin-3-ilo	DMSO-d_6; δ 2,29 (3H, s), 2,98-3,04 (2H, m), 3,60-3,68 (2H, m), 3,91 (3H, s), 4,95-5,00 (1H, m), 7,74-7,80 (1H, m) , 7,98-8,05 (2H, m), 8,08-8,10 (2H, m), 8,35 (1H, s), 9,00 (1H, s), 10,29 (1H, s).

Ejemplo 85

4-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)oxi)-6-(6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolina



Ejemplo 85

Paso 1. Síntesis de 4-((6-(6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del compuesto Int-27 (792 mg, 1,74 mmol), compuesto Int-20 (120 mg, 0,380 mmol), XPhos-Pd-G_3 (32 mg, 0,038 mmol) y K_2CO_3 (106 mg, 0,770 mmol) en dioxano (10 ml) y H_2O (1,5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (25 mL x**3**). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4,anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna instantánea de gel de sílice (PE/EtOAc = 1/3) para dar 4-((6-(6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, rendimiento: 31%) como un aceite amarillo.

Paso 2. Síntesis de 4-(piperidin-4-iloxi)-6-(6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolina

Una solución de 4-((6-(6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolin-4-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (135 mg, 0,260 mmol) en HCl 4 N/EtOAc (5 ml) se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar 4-(piperidin-4-iloxi)-6-(6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolina (104 mg, rendimiento: 48%, sal de HCl)

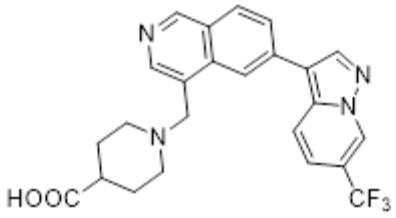
como un sólido amarillo.

Paso 3. Síntesis de 4-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)oxi)-6-(6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolina

A una mezcla de 4-(piperidin-4-iloxi)-6-(6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolina (270 mg, 0,602 mmol, sal de HCl) y Et_3N (609 mg, 6,02 mmol) en DCM (3 ml) se añadió a una solución de MsCl (137 mg, 1,20 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C y luego se agitó a 20 °C durante 4 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con DCM (15 ml x3). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (FA al 0,225 % como aditivo; Método C), luego se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (21,17 mg, rendimiento: 7 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,96-2,03 (2H, m), 2,11-2,18 (2H, m), 2,94 (3H, s), 3,23-3,27 (2H, m), 3,40-3,50 (2H, m), 4,88-4,90 (1H, m), 7,63-7,68 (1H, m), 8,05-8,17 (1H, m), 8,21-8,24 (2H, m), 8,32 (1H, s), 8,38 (1H,s), 8,84 (1H,s), 8,98 (1H,s), 9,48 (1H,s).

Ejemplo 88

Ácido 1-((6-(6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolin-4-il)metil)piperidin-4-carboxílico



Ejemplo 88

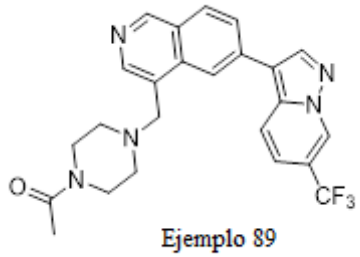
A una solución del Ejemplo 87 (60 mg, 0,12 mmol) en THF (2 ml) y H_2O (0,5 ml) se le añadió $LiOH.H_2O$ (21 mg, 0,50 mmol). La mezcla se agitó a 20ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso 1 N hasta pH = 5 y se purificó mediante HPLC prep. (0,225 FA como aditivo) para dar el compuesto del título (6,5 mg, rendimiento: 11%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1,53-1,70 (2H, m), 1,78-1,91 (2H, m), 2,05-2,14 (2H, m), 2,81-2,88 (2H, m), 3,33 -3,37 (1H, m), 3,90 (2H, s), 7,65 (1H, dd, J = 9,2, 1,6 Hz), 8,07 (1H, dd, J = 8,8, 1,6 Hz), 8,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,34 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,39 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,84

(1H, s), 9,24 (1H, s), 9,50 (1H, s), 12,19 (1H, s).

Ejemplo 89

1-(4-((6-(6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolin-4-il)metil)piperazin-1-il)etan-1-ona



Ejemplo 89

Paso 1. Síntesis de 1-(4-((6-bromoisoquinolin-4-il)metil)piperazin-1-il)etan-1-ona

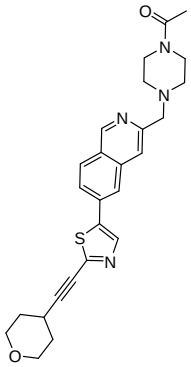
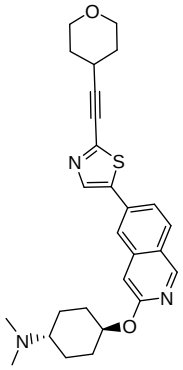
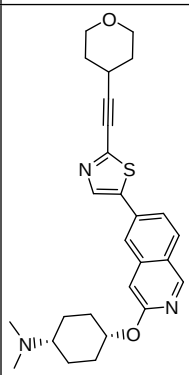
A una solución del compuesto Int-28 (500 mg, 2,12 mmol) y 1-acetilpiperazina (543 mg, 4,24 mmol) en DCE (10 ml) se le añadió HOAc (127 mg, 2,12 mmol) a 25 °C, luego $NaBH(OAc)_3$ (1,35 g, 6,35 mmol) se añadió a esta solución. La mezcla de reacción se agitó a 25ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Combi Flash (0% a 100% EtOAc en PE) para dar 1-(4-((6-bromoisoquinolin-4-il)metil)piperazin-1-il)etan-1-ona (700 mg, rendimiento: 92%) como un sólido amarillo claro.

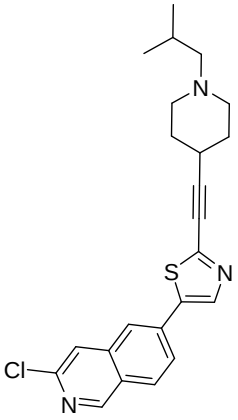
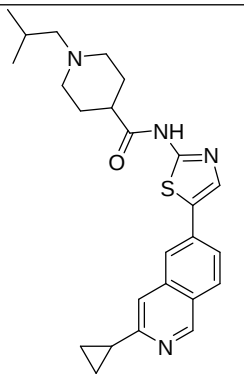
Paso 2. Síntesis de 1-(4-((6-(6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolin-4-il)metil)piperazin-1-il)etan-1-ona

Una mezcla de 1-(4-((6-bromoisoquinolin-4-il)metil)piperazin-1-il)etan-1-ona (120 mg, 0,304 mmol), Bis-Pin (98 mg, 0,384 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (28 mg, 0,0384 mmol) y KOAc (75 mg, 0,768 mmol) en dioxano anhidro (3 ml) y H_2O (0,5 ml) y se purgó con N_2 3 veces, la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron dioxano (3 ml) y H_2O (0,5 ml) a la mezcla de reacción. Luego se añadieron el compuesto Int-20 (95 mg, 0,30 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (22 mg, 0,030 mmol) y Na_2CO_3 (64 mg, 061 mmol) y la reacción se desgasificó y se purgó con N_2 por 3 veces. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante otras 2 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC prep. (FA al 0,225 % como aditivo; Método C) para dar el compuesto del título

(69,28 mg, rendimiento: 50 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 1,99 (3H, s), 2,40-2,44 (2H, m), 2,45-2,48 (2H, m), 3,40-3,51 (4H, m), 3,95 (2H , s), 7,67-7,74 (1H, m), 8,09 (1H, dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz), 8,24 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,30 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 8,41 (1H, s), 8,62 (1H, s), 8,85 (1H, s), 9,25 (1H, s), 9,50 (1H, s).

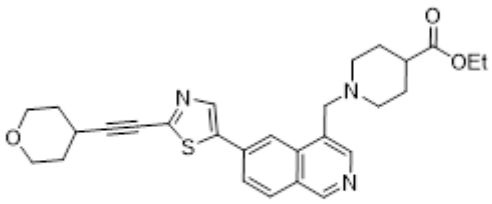
Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera análoga al **Ejemplo 89**

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	^{1}H NMR (400MHz)
101		1-(4-((6-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol-5-il)isoquinolin-3-il)metil)piperazin-1-il)etan-1-ona	CD_3OD; δ 1,70-1,86 (2H, m), 1,89-2,05 (2H, m), 2,10 (3H, s), 2,54-2,63 (4H, m), 2,87-3,13 (1H, m), 3,55-3,66 (6H, m), 3,84 (2H, s), 3,88-4,00 (2H, m), 7,92 (1H, s), 7,97 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,11-8,22 (2H, m), 8,31 (1H ,s), 9,23 (1H,s).
102		(1r,4r)-N,N-dimetil-4-((6-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol-5-il)isoquinolin-3-il)oxi)ciclohexan-1-amina	CD_3OD; δ 1,72-1,87 (8H, m), 1,93-2,02 (2H, m), 2,19-2,28 (2H, m), 2,49 (6H, s), 2,62-2,72 (1H, m), 2,98-3,09 (1H, m), 3,54-3,62 (2H, m), 3,90-3,98 (2H, m), 5,16-5,23 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,72 (1H, dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz) , 7,99-8,07 (2H, m), 8,27 (1H, s), 8,96 (1H, s).
103		(1s,4s)-N,N-dimetil-4-((6-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol-5-il)isoquinolin-3-il)oxi)ciclohexan-1-amina	CD_3OD; δ 1,43-1,62 (4H, m), 1,73-1,84 (2H, m), 1,93-2,09 (4H, m), 2,26-2,33 (2H, m), 2,35 (6H, s), 2,38-2,44 (1H, m), 2,99-3,07 (1H, m), 3,54-3,63 (2H, m), 3,90-3,98 (2H, m), 4,80-4,85 (1H, m), 7,12 (1H, s), 7,67-7,73 (1H, m), 7,98-8,06 (2H, m), 8,26 (1H, s), 8,93 (1H, s).

104		5-(3-cloroisoquinolin-6-il)-2-((1-isobutilpiperidin-4-il)etinil)tiazol	CD_3OD; δ 0,99 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,87-2,17 (5H, m), 2,26-2,81 (4H, m), 2,86-3,19 (3H, m), 7,94 (1H, s), 7,99 (1H , dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 8,15-8,20 (2H, m), 8,34 (1H, s), 9,10 (1H, s).
105		N-(5-(3-ciclopropilisoquinolin-6-il)tiazol-2-il)-1-isobutilpiperidin-4-carboxamida	DMSO-d_6; δ 0,86 (6H, d, J = 6,4 Hz), 0,95-1,04 (4H, m), 1,60-1,85 (5H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,05 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,16-2,27 (1H, m), 2,43-2,49 (1H, m), 2,85-2,90 (2H, m), 7,69 (1H, s), 7,88 (1 H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz) , 7,98 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,11 (1H, s), 9,12 (1H, s), 12,28 (1H, s).

Ejemplo 90

1-((6-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol-5-il)isoquinolin-4-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo



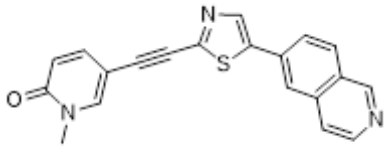
Ejemplo 90

Una mezcla de 1-((6-bromoisoquinolin-4-il)metil)piperidin-4-carboxilato de etilo (300 mg, 0,795 mmol), 2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol (231 mg, 1,19 mmol), $Pd(OAc)_2$ (18 mg, 0,08 mmol), t-Bu_3PHBF_4 (46 mg, 0,16 mmol) y Cs_2CO_3 (518 mg, 1,59 mmol) en DMF (10 ml) Se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, luego la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (25 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se

concentraron. El residuo se purificó mediante Combi Flash (0% a 30% EtOAc en PE) para dar el compuesto del título (140 mg, rendimiento: 36%) como un sólido blanco.

Ejemplo 92

5-((5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)etinil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona



Ejemplo 92

Paso 1. Síntesis de 5-((5-bromotiazol-2-il)etinil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

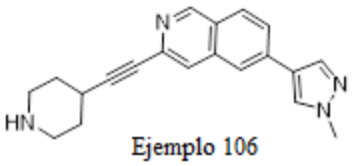
Una mezcla del compuesto Int-29 (500 mg, 3,76 mmol), 5-bromo-2-yodotiazol (1,31 g, 4,51 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(264 mg, 0,38 mmol), CuI (143 mg, 0,751 mmol) y Et_3N (1,90 g, 18,8 mmol) en THF (5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH = 10/1), luego se trituró con CH_3CN (4 ml) para proporcionar 5-((5-bromotiazol-2-il)etinil)-1-metilpiridin- 2(1H)-ona (370 mg, rendimiento: 33%) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,45 (3H, s), 6,44 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 8,02 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Paso 2. Síntesis de 5-((5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)etinil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

Una mezcla de 5-((5-bromotiazol-2-il)etinil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (270 mg, 0,914 mmol), compuesto Int-1 (466 mg, 1,83 mmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (59 mg, 0,91 mmol) y Na_2CO_3 (290 mg, 2,74 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y H_2O (0,4 ml) se desgasificó y se purgó con N_2durante 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 10/1), luego se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (FA al 0,225 % como aditivo; Método C), luego se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (90 mg, rendimiento: 22 %, sal FA) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,47 (3H, s), 6,46 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 7,86 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,28 (1H, s), 8,38 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,54 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,57 (1H, s), 9,32 (1H, s).

Ejemplo 106

6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(piperidin-4-iletinil)isoquinolina



Ejemplo 106

Paso 1. Síntesis de 4-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)etinil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

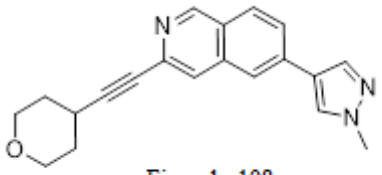
Una mezcla del compuesto Int-36 (200 mg, 8,20 mmol), 4-etinilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (206 mg, 9,85 mmol), $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ (21 mg, 0,82 mmol), XPhos (78 mg, 0,16 mmol) y Cs_2CO_3 (802 mg, 2,50 mmol) en CH_3CN (5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 1/1) para proporcionar 4-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)etinil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, rendimiento: 56%) como goma amarilla. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 1,41 (9H, s), 1,53-1,59 (2H, m), 1,84-1,90 (2H, m), 2,89-2,96 (1H, m), 3,11-3,17 (2H, m), 3,66-3,72 (2H, m), 3,90 (3H, s), 7,86 (1H, s), 7,91 (1H, dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz), 8,04 (1H, s), 8,05-8,10 (2H, m), 8,33 (1H, s), 9,15 (1H, s).

Paso 2. Síntesis de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(piperidin-4-iletinil)isoquinolina

A una solución de 4-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)isoquinolin-3-il)etinil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,072 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a 20ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC prep. (FA al 0,225 % como aditivo; Método C), luego se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (9,01 mg, rendimiento: 39 %, sal de FA) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 1,68-1,79 (2H, m), 1,95-2,03 (2H, m), 2,81-2,88 (2H, m), 2,91-2,99 (1H, m), 3,09- 3,17 (2H, m), 3,91 (3H, s), 7,87 (1H, s), 7,92 (1H, dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz), 8,05 (1H, s), 8,06-8,13 (2H, m) , 8,34 (1H, s), 8,38 (1H, s), 9,16 (1H, s).

Ejemplo 108

6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)isoquinolina

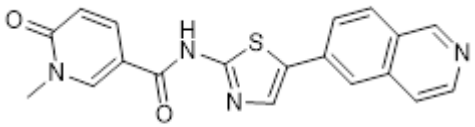


Ejemplo 108

Una mezcla del compuesto Int-36 (60 mg, 0,25 mmol), $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ (6 mg, 0,02 mmol), X-Phos (23 mg, 0,049 mmol) y Cs_2CO_3(241 mg, 0,739 mmol) en CH_3CN (3 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, se añadió 4-etiniltetrahidro-2H-pirano (136 mg, 1,23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. ($NH_3{\cdot}H_2O$ al 0,05 % como aditivo; Método B) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (25,65 mg, rendimiento: 20 %) en forma de un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 1,61-1,71(2H, m), 1,85-1,92 (2H, m), 2,93-3,00 (1H, m), 3,44-3,51 (2H, m), 3,81- 3,87 (2H, m), 3,91 (3H, s), 7,86 (1H, s), 7,92 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz), 8,05 (1H, s), 8,07-8,11 (2H, m) , 8,34 (1H, s), 9,16 (1H, s).

Ejemplo 110

N-(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida



Ejemplo 110

Paso 1. Síntesis de (E)-6-(2-etoxivinil)isoquinolina

A un vial para microondas (20 ml) se le añadió 6-bromoisoquinolina (1,15 g, 5,53 mmol), (*E*)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,31 g, 6,63 mmol), Na_2CO_3 (1,79 g, 16,6 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (405 mg, 0,55 mmol) seguido de 1,4-dioxano (8 ml) y agua (2 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno 3 veces.Luego se calentó la reacción a 90ºC. Después de 16 h, se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el bruto. El bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-40 %/hexanos) para dar (*E*)-6-(2-etoxivinil)isoquinolina (1,09 g, 99 %). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 1,29 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 3,98 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,04 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 6,0

Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H); LCMS: RT = 0,81 min, ES-MS $[M+H]^+$ = 200,2.

Paso 2. Síntesis de 5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina

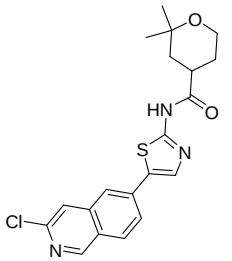
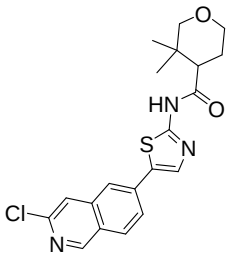
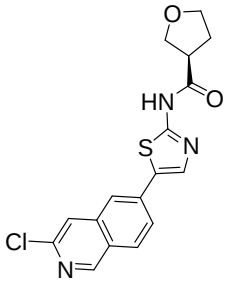
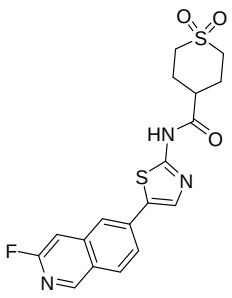
A una solución de (*E*)-6-(2-etoxivinil)isoquinolina (1,62 g, 8,13 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (20 ml) y agua (20 ml) se le añadió *N*-bromosuccinimida (1,59 g, 68,94 mmol) a 0 ºC. Después de agitar 30 min a 0 ºC, se añadió tiourea (680,8 mg, 8,94 mmol). Luego se calentó la reacción a 100 ºC. Después de 1 h, se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar el bruto. El bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 0-15 %/DCM) para dar 5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina (1,24 g, 67 %). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ7,67 (brs, 2H), 7,81-7,91 (m, 2H), 8,00 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz , 1H), 8,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 9,39 (s, 1H); LCMS: RT = 0,56 min, ES-MS $[M+H]^+$ = 228,2.

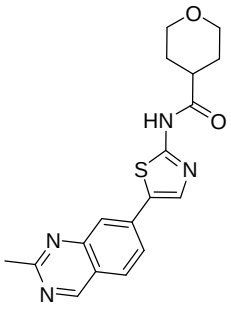
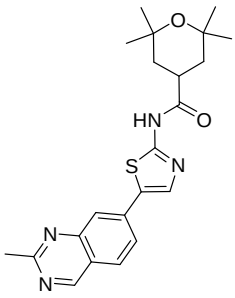
Paso 3. Síntesis de N-(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

A una mezcla de 5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-amina (15 mg, 0,07 mmol), ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (15 mg, 1,0 mmol), EDCI (25 mg, 0,13 mmol), HOBt (20 mg, 0,13 mmol), DMAP (8 mg, 0,07 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (34 µL, 0,20 mmol) se añadió DMF (1 ml). Luego se calentó la reacción a 90ºC. Una vez completada, la reacción se diluyó con DMSO (1 ml) y se filtró a través de un filtro de jeringa para dar el bruto. El producto bruto se purificó usando HPLC prep. (5-95 % de ACN/0,1 % de TFA acuoso durante 10 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se basificaron con $NaHCO_3$ sat. luego se extrajeron con cloroformo/IPA 3:1 (3x). Los compuestos orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases y los disolventes se concentraron para dar *N*-(5-(isoquinolin-6-il)tiazol-2-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (10,7 mg, 45%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,27 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,18 – 8,11 (m, 2H), 8,10 – 8,02 (m, 2H), 7,88 – 7,82 (m, 1H), 6,48 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H); ES-EM $[M+H]^+$ = 363,0.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera análoga al **Ejemplo 110**

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	^{1}H NMR (400MHz); ES-MS

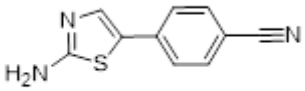
111		N-(5-(3-cloroisoquinolin-6-il)tiazol-2-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	DMSO; δ 9,15 (s, 1H), 8,20 – 8,16 (m, 2H), 8,10 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 3,68 (ddd, *J* = 11,9, 5,2, 1,7 Hz, 1H), 3,58 (td, *J* = 12,1, 2,4 Hz, 1H), 2,98 (tt, *J* = 12,3, 3,8 Hz, 1H), 1,77 – 1,65 (m, 2H), 1,57 (qd, *J* = 12,4, 5,1 Hz, 1H), 1,45 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,16 (s, 3H); ES-EM $[M+H]^+$ = 402,1
112		N-(5-(3-cloroisoquinolin-6-il)tiazol-2-il)-3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	ES-EM $[M+H]^+$ = 402,3
113		(R)-N-(5-(3-cloroisoquinolin-6-il)tiazol-2-il)tetrahidrofuran-3-carboxamida	DMSO; δ 9,15 (s, 1H), 8,21 – 8,15 (m, 2H), 8,10 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 3,94 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,86 – 3,75 (m, 2H), 3,72 (dt, *J* = 8,3, 7,0 Hz, 1H), 3,36 – 3,32 (m, 1H), 2,21 – 2,04 (m, 2H); ES-EM $[M+H]^+$ = 360,1
114		1,1-dióxido de N-(5-(3-fluoroisoquinolin-6-il)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida	ES-EM $[M+H]^+$ = 406,0

115		N-(5-(2-metilquinazolin-7-il)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	DMSO; δ 9,44 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,01 – 7,97 (m, 2H), 3,95 – 3,86 (m, 2H), 3,40 – 3,34 (m , 2H), 2,80 (td, *J* = 7,2, 3,7 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,80 – 1,63 (m, 4H); ES-EM $[M+H_2O+H]^+$ = 373,0
116		2,2,6,6-tetrametil-N-(5-(2-metilquinazolin-7-il)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	DMSO; δ 9,45 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12 (dd, *J* = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 8,03 – 7,95 (m, 2H), 3,19 – 3,08 (m, 1H)), 2,76 (s, 3H), 1,75 (dd, *J* = 13,0, 3,2 Hz, 2H), 1,39 (t, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,24 (s, 6H), 1,15 (s, 6H); ES-EM $[M+H_2O+H]^+$ = 429,1

Intermedios de Fórmula (II)

Intermedio 1

4-(2-aminotiazol-5-il)benzonitrilo



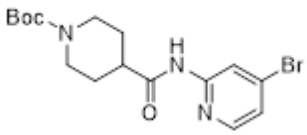
Intermedio 1

A una solución de (E)-4-(2-etoxivinil)benzonitrilo (1,38 g, 7,97 mmol) en dioxano (10 ml) y H_2O (10 ml) se le añadió NBS (1,56 g, 8,76 mmol) a 0° C. Luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Se añadió tiourea (667 mg, 8,76 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró. El producto bruto se trituró con MeOH (10 ml) para dar 4-(2-aminotiazol-5-il)benzonitrilo (1,00 g, rendimiento: 62%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,88 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,98 (1H, s), 9,10 (2H, brs).

Intermedio 2

4-((4-bromopiridin-2-il)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



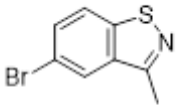
Intermedio 2

A una solución de 4-bromopiridin-2-amina (4,15 g, 24,0 mmol) y ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (5,00 g, 21,8 mmol) en piridina (40 mL) se le añadió T_3P (27,8 g, 43,6 mmol, 50 % de pureza en EtOAc) y Et_3N (6,62 g, 65,4 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta pH = 8, luego se extrajo con EtOAc (100 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar 4-((4-bromopiridin-2-il)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (7,00 g, rendimiento: 84%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1,47 (9H, s), 1,63-1,79 (2H, m), 1,82-1,95 (2H, m), 2,40-2,45 (1H, m), 2,75-2,85 (2H, m), 4,10-4,26 (2H, m), 7,21 (1H, dd, *J* = 5,2, 1,6 Hz), 8,07 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 8,19 (1H, brs), 8,49 (1H, d , *J* = 1,6 Hz).

Intermedio 3

5-bromo-3-metilbenzo[d]isotiazol



Intermedio 3

Paso 1. Síntesis de 3-metilbenzo[d]isotiazol-5-amina

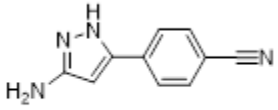
A una solución de 3-metil-5-nitrobenzo[d]isotiazol (900 mg, 4,63 mmol) en EtOH (20 ml) y H_2O (5 ml) se le añadió Fe en polvo (1,29 g, 23,2 mmol) y NH_4Cl (2,48 g, 46,3 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con H_2O (25 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar 3-metilbenzo[d]isotiazol-5-amina (0,72 g, rendimiento: 95%) como un sólido blanco.

Paso 2. Síntesis de 5-bromo-3-metilbenzo[d]isotiazol

A una solución de 3-metilbenzo[d]isotiazol-5-amina (700 mg, 4,26 mmol) en CH_3CN (10 ml) se le añadió nitrito de terc-butilo (879 mg, 8,52 mmol) y $CuBr_2$ (2,38 g, 10,7 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (40 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 10/1) para dar 5-bromo-3-metilbenzo[d]isotiazol (500 mg, rendimiento: 45%) como una goma amarilla.

Intermedio 4

4-(3-amino-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo



Intermedio 4

Paso 1. Síntesis de 4-(2-cianoacetil)benzonitrilo

A una suspensión de NaH (844 mg, 21,1 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en THF anhidro (20 ml) se le añadió CH_3CN (611 mg, 14,9 mmol), la mezcla se agitó a 20 °C durante 0,25 horas. A la mezcla se le añadió 4-cianobenzoato de metilo (2,00 g, 12,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60ºC durante 3 horas. La mezcla se acidificó cuidadosamente con HCl acuoso 1 N hasta pH = 2 y se diluyó con H_2O (40 ml), luego se concentró. La mezcla se extrajo con EtOAc (40 ml x 3) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar 4-(2-cianoacetil)benzonitrilo (1,80 g, bruto) como un sólido amarillo, que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,48-5,76 (2H, m), 7,73-8,34 (4H, m).

Paso 2. Síntesis de 4-(3-amino-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo

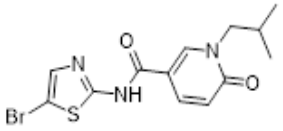
Se agitó una solución de 4-(2-cianoacetil)benzonitrilo (1,50 g, 8,81 mmol), HOAc (1,32 g, 22,0 mmol) e hidrato de hidrazina (1,00 g, 20,0 mmol, 80 % de pureza) en EtOH (20 ml) a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta pH = 8 y se diluyó en H_2O (30 mL), luego se extrajo con EtOAc (30 ml x2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de

sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de gradiente de metanol/diclorometano al 0~10 % @ 25 ml/min) para dar 4-(3-amino-1H-pirazol- 5-il)benzonitrilo (1,00 g, rendimiento: 62 % para dos etapas) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,44-5,37 (2H, m), 5,62-6,19 (1H, m), 7,66-7,93 (4H, m), 11,63-12,35 (1H, m).

Intermedio 5

N-(5-bromotiazol-2-il)-1-isobutil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida



Intermedio 5

Paso 1. Síntesis de 5-bromo-1-isobutilpiridin-2(1H)-ona

Una mezcla de 5-bromopiridin-2(1H)-ona (5,00 g, 28,7 mmol), 1-yodo-2-metil-propano (15,9 g, 86,2 mmol) y Cs_2CO_3 (46,8 g, 144 mmol)en DMF anhidro (100 ml) se agitó a 25 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (500 mL x3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (250 ml x 3), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 40 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 0 ~ 30 %/éter de petróleo @ 40 ml/min) para dar 5-bromo-1-isobutilpiridin-2(1H)-ona (2,60 g, rendimiento: 36%) como un aceite amarillo.

Paso 2. Síntesis de 1-isobutil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-bromo-1-isobutilpiridin-2(1H)-ona (1,00 g, 4,35 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (318 mg, 0,435 mmol) y K_2CO_3 (1,80 g, 13,0 mmol)en MeOH (10 ml) se desgasificó y se purgó con CO 3 veces. Luego, la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas en una atmósfera de CO (50 psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 0 ~ 40 %/éter de petróleo a 40 ml/min) para dar 1-isobutil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (680 mg, rendimiento: 45%) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0,98 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,10-2,30 (1H, m), 3,80 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,88 (3H, s), 7,30-7,40 (1H, m), 7,85 (1H, dd, J = 9,2, 2,0 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Paso 3. Síntesis de ácido 1-isobutil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico

Una mezcla de 1-isobutil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (680 mg, 3,25 mmol), $LiOH.H_2O$ (409 mg, 9,75 mmol) en THF (4 ml), MeOH (2 ml) y H_2O (1 ml) se agitaron a 25ºC durante 2 horas.La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL) y se lavó con EtOAc 20 mL x3). La capa acuosa se acidificó con solución acuosa 1 N hasta pH = 2 y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar ácido 1-isobutil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (280 mg, rendimiento: 44%) como un sólido amarillo.

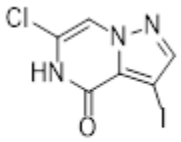
Paso 44. Síntesis de N-(5-bromotiazol-2-il)-1-isobutil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-isobutil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (280 mg, 1,43 mmol), 5-bromotiazol-2-amina (385 mg, 2,15 mmol), T_3P (2,74 g, 4,30 mmol, 50 % en EtOAc) y Et_3N (474 mg, 4,68 mmol) en piridina (2 ml) se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®;columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de EtOAc al 0~50 %/PE @ 45 ml/min) para dar N-(5-bromotiazol-2-il)-1-isobutil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (280 mg, rendimiento: 55%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0,99 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), 2,15-2,30 (1H, m), 3,91 (2H, d, *J* = 7,2 Hz), 6,61 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 7,47 (1H, s), 8,09 (1H, dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz), 8,52 (1H, d, *J* = 2,8 Hz).

Intermedio 6

6-cloro-3-yodopirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona



Intermedio 6

Paso 1. Síntesis de 1-(cianometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

A una suspensión de 1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (40,0 g, 285 mmol) y Cs_2CO_3 (112 g, 343 mmol) en DMF (500 ml) se le añadió 2-cloroacetonitrilo (23,7 g, 314 mmol) a 20-25 ºC. Luego la mezcla de reacción se agitó a 20-25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se convirtió en una suspensión amarilla a partir de la blanca. La mezcla se filtró a través de un lecho de

celite y el sólido se lavó con EtOAc (100 ml x 5). El filtrado se concentró y el residuo se vertió en agua (1000 ml), después se extrajo con EtOAc (1000 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (500 mL x2), salmuera (500 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante Combi Flash (SiO_2, EtOAc del 10% al 20% en PE) para dar 1-(cianometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (32,6 g, rendimiento: 64%) como un aceite incoloro.

Paso 2. Síntesis de 1-(2-amino-2-oxoetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

A una solución de 1-(cianometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (32,0 g, 179 mmol) en TFA (160 ml) se añadió H_2SO_4 conc. (52 ml) a 20-25 °C. Luego la mezcla de reacción se agitó a 20-25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción pasó de incolora a una solución amarilla. La mezcla se concentró y el residuo se vertió en agua con hielo (1000 ml), luego se basificó con $NaHCO_3$ en polvo hasta pH = 8 y se extrajo con EtOAc (1000 ml x 5). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1000 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar 1-(2-amino-2-oxoetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (27,3 g, rendimiento: 78%) como un sólido blanco.

Paso 3. Síntesis de pirazolo[1,5-a]pirazin-4,6(5H,7H)-diona

Se agitó una suspensión de 1-(2-amino-2-oxoetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (27,0 g, 137 mmol) y t-BuOK (61,5 g, 548 mmol) en tolueno (600 ml) a 110 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se convirtió en una suspensión amarilla a partir de la blanca. La mezcla se vertió en HCl acuoso 2 N enfriado con hielo (250 ml) y se agitó durante 10 minutos. El precipitado se filtró y se lavó con agua (20 ml x 3), se secó al vacío para dar pirazolo[1,5-a]pirazin-4,6(5H,7H)-diona (15,0 g) en forma de un sólido amarillo. El filtrado se extrajo con EtOAc (500 ml x3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar pirazolo[1,5-a]pirazin-4,6(5H,7H)-diona (1,10 g) como un sólido amarillo. Estos 2 lotes se combinaron para dar pirazolo[1,5-a]pirazin-4,6(5H,7H)-diona (16,1 g, rendimiento: 78%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,16 (2H, s), 6,97 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,0 Hz), 11,81 (1H, brs).

Paso 4. Síntesis de 4,6-dicloropirazolo[1,5-a]pirazina

Se agitó una suspensión de pirazolo[1,5-a]pirazina-4,6(5H,7H)-diona (16,1 g, 107 mmol) y$POCl_3$ (245 g, 1,60 mol, 149 ml) a 95 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se convirtió en una

solución negra a partir de la suspensión amarilla. La mezcla se concentró y el residuo se vertió en agua fría (1000 ml), luego se basificó con $NaHCO_3$ en polvo hasta pH = 8 y se extrajo con EtOAc (1000 ml x3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (500 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante Combi Flash (SiO_2, EtOAc del 2% al 10% en PE) para dar 4,6-dicloropirazolo[1,5-a]pirazina (13,8 g, rendimiento: 69%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,86 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,36 (1H, s).

Paso 5. Síntesis de 4,6-dicloro-3-yodopirazolo[1,5-a]pirazina

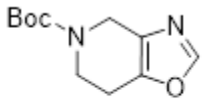
Una mezcla de 4,6-dicloropirazolo[1,5-a]pirazina (2,00 g, 10,6 mmol), NIS (4,79 g, 21,3 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante Combi Flash (0% a 5% EtOAc en PE) para dar 4,6-dicloro-3-yodopirazolo[1,5-a]pirazina (3,00 g, rendimiento: 90%) como un sólido blanco.

Paso 6. Síntesis de 6-cloro-3-yodopirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona

A una solución de 4,6-dicloro-3-yodopirazolo[1,5-a]pirazina (3,00 g, 9,56 mmol) en THF (60 ml) se le añadió KOH (6,43 g, 114 mmol) y agua (3,6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60ºC durante 12 horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 7 con HCl acuoso 1 N y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante Combi Flash (0 % a 15 % de EtOAc en PE) para dar 6-cloro-3-yodopirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona (2,10 g, rendimiento: 74 %) como un sólido amarillo.

Intermedio 7

6,7-dihidrooxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo



Intermedio 7

Paso 1. Síntesis de 5-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)oxazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de ácido 3-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (15,0 g, 79,2 mmol) en THF

(200 ml) se le añadió CDI (15,4 g, 95,1 mmol), la mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadieron 2-isocianoacetato de etilo (10,8 g, 95,1 mmol) y DBU (14,5 g, 95,1 mmol) y se agitaron a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (500 ml), se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% (500 ml), salmuera (500 ml), se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar 5-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)oxazol-4-carboxilato de etilo (21,0 g, bruto) como goma marrón, que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

Paso 2. Síntesis de (2-(4-(hidroximetil)oxazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo

A una solución de 5-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)oxazol-4-carboxilato de etilo (7,30 g, bruto) en THF (80 ml) se le añadió $LiBH_4$ (1,33 g, 61,1 mmol) en porciones a 0 °C, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (20 ml) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 80 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo al 80~100% @ 60 ml/min) para dar (2-(4- (hidroximetil)oxazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (1,90 g, rendimiento: 28 % para dos etapas) como goma de color amarillo claro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,35 (9H, s), 2,79 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,05-3,15 (2H, m), 4,29 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,96 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,88 (1H, t, J = 5,2 Hz), 8,14 (1H, s).

Paso 3. Síntesis de 6,7-dihidrooxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo

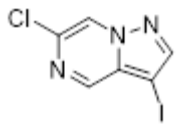
A una solución de (2-(4-(hidroximetil)oxazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (3,20 g, 13,2 mmol) y Et_3N (3,34 g, 33,0 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió gota a gota una solución de MsCl (2,22 g, 19,4 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 ml) y se diluyó con H_2O (40 ml), luego se extrajo con DCM (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (60 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en DMF (10 ml) y se añadió NaH (537 mg, 13,4 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (5 ml) y se diluyó con H_2O (15 ml), se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de ~17 % de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo @ 25

ml/min) para dar 6,7-dihidrooxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (130 mg, rendimiento: 9 % para dos etapas) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,42 (9H, s), 2,71 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,67 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,30 (2H, s) , 8,27 (1H, s).

Intermedio 8

6-cloro-3-yodopirazolo[1,5-a]pirazina



Intermedio 8

Paso 1. Síntesis de 6-cloropirazolo[1,5-a]pirazina

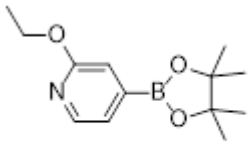
Una solución de 4,6-dicloropirazolo[1,5-a]pirazina (5,00 g, 26,6 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (3,07 g, 2,66 mmol) y PPh_3 (1,40 g, 5,32 mmol) en tolueno (200 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. Luego se añadió Bu_3SnH (17,3 g, 59,5 mmol) a la mezcla de reacción en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 32 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (300 mL), luego se lavó con agua (100 mL x2), salmuera (100 mL), se secó con Na_2SO_4, anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (0% a 10% EtOAc en PE) para dar 6-cloropirazolo[1,5-a]pirazina (3,23 g, rendimiento: 79%) como un sólido amarillo.

Paso 2. Síntesis de 6-cloro-3-yodopirazolo[1,5-a]pirazina

Una solución de 6-cloropirazolo[1,5-a]pirazina (3,20 g, 20,8 mmol) y NIS (9,38 g, 41,7 mmol) en DMF (80 ml) se agitó a 100 °C durante 3 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (200 ml), después se lavó con $NaHSO_3$ acuoso saturado (100 ml x2), $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 ml x2), salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar 6-cloro-3-yodopirazolo[1,5-a]pirazina (5,68 g, rendimiento: 98%) en forma de un sólido amarillo.

Intermedio 9

2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

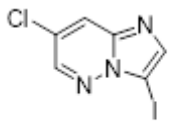


Intermedio 9

Una mezcla de 4-bromo-2-etoxipiridina (100 mg, 0,494 mmol), Bis-Pin (138 mg, 0,544 mmol), KOAc (146 mg, 1,48 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (36 mg, 0,049 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 12 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite. El sólido se lavó con 1,4-dioxano (3 ml x 2), el filtrado se concentró para dar 2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (230 mg, bruto) como goma de color marrón oscuro, que se utilizó directamente sin purificación adicional.

Intermedio 10

7-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina



Intermedio 10

Paso 1. Síntesis de 5-cloropiridazin-3-amina

Una solución de 3,5-dicloropiridazina (3,00 g, 20,1 mmol) en $NH_3.H_2O$ acuoso al 28 % (60 ml) se agitó en un tubo sellado a 25 °C durante 36 horas. La mezcla de reacción se concentró yel residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (0% a 100% EtOAc en PE) para dar 5-

Paso 2. Síntesis de 7-cloroimidazo[1,2-b]piridazina

A una solución de 5-cloropiridazin-3-amina (650 mg, 5,02 mmol) y 2-cloroacetaldehído (4,92 g, 25,1 mmol, 50 % en agua) en 2-propanol (10 ml) se agitó a 100 °C durante 16 horas.La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (0% a 60% EtOAc en PE) para dar 7-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (70 mg, rendimiento: 9%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (1H, s), 7,95-8,01 (2H, m), 8,30 (1H, d, *J* = 2,0 Hz).

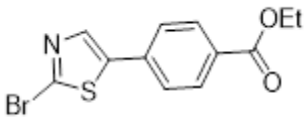
Paso 3. Síntesis de 7-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina

A una solución de 7-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (100 mg, 0,650 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió NIS (161 mg, 0,720 mmol), luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se filtró. El sólido se lavó con agua (5 ml x2) y se secó para dar 7-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina (100 mg, rendimiento: 55%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (1H, s), 7,96 (1H, s), 8,43 (1H, s).

Intermedio 11

4-(2-bromotiazol-5-il)benzoato de etilo



Intermedio 11

Paso 1. Síntesis de (E)-4-(2-etoxivinil)benzoato de etilo

Una mezcla de 4-bromobenzoato de etilo (2,00 g, 8,73 mmol), 2-[(E)-2-etoxivinil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,59 g, 13,1 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (639 mg, 0,873 mmol) y Na_2CO_3 (2,78 g, 26,2 mmol) en dioxano (20 ml) y H_2O (5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2durante 3 veces. Luego la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción pasó de rojo a negra. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y EtOAc (50 ml), después se filtró a través de un lecho de celite. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL x3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante Combi Flash (SiO_2, EtOAc del 5 % al 10 % en PE) para dar (E)-4-(2-etoxivinil)benzoato de etilo (1,90 g, rendimiento: 99 %) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25-1,35 (6H, m), 3,86 (2H, q, *J* = 7,2 Hz), 4,28 (2H, q, *J* = 7,2 Hz), 5,78 (1H, d, *J* = 12,8 Hz), 7,04 (1H, d, *J* = 12,8 Hz), 7,18 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,85 (2H, d, *J* = 8,4 Hz).

Paso 2. Síntesis de 4-(2-aminotiazol-5-il)benzoato de etilo

A una solución de (E)-4-(2-etoxivinil)benzoato de etilo (1,90 g, 8,63 mmol) en dioxano (20 ml) y H_2O (20 ml) se le añadió NBS (1,69 g, 9,49 mmol) a 0 °C. Luego la mezcla de reacción se agitó

a 25 °C durante 30 minutos. Se añadió tiourea (722 mg, 9,49 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción pasó de incolora a una solución amarilla.La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$acuoso saturado (100 ml) y después se extrajo con EtOAc (100 ml x3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró.El producto bruto se trituró con PE/EtOAc (20 ml, 3/1) para dar 4-(2-aminotiazol-5-il)benzoato de etilo (2,10 g, rendimiento: 98%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,31 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,30 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,38 (2H, brs), 7,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (1H, s), 7,89 (2H, d, J = 8,4 Hz).

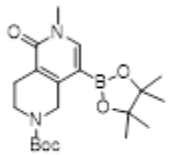
Paso 3. Síntesis de 4-(2-bromotiazol-5-il)benzoato de etilo

A una solución de nitrito de isoamilo (142 mg, 1,21 mmol) y $CuBr_2$ (360 mg, 1,61 mmol) en DMF anhidro (3 ml) se le añadió 4-(2-aminotiazol-5-il)benzoato de etilo (200 mg, 0,805 mmol) a 0 °C. Luego la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego se calentó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se volvió una solución marrón. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y luego se extrajo con EtOAc (20 mL x3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 mL x2), salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante Combi Flash (SiO_2, EtOAc del 2% al 10% en PE) para dar 4-(2-bromotiazol-5-il)benzoato de etilo (240 mg, rendimiento: 95%) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,43 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,42 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,53-7,62 (2H, m), 7,85 (1H, s) , 8,07-8,13 (2H, m).

Intermedio 12

6-metil-5-oxo-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-naftiridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



Intermedio 12

Paso 1. Síntesis de (E)-3-(2-(dimetilamino)vinil)isonicotinonitrilo

A una solución de 3-metilisonicotinonitrilo (4,66 g, 39,4 mmol) en DMF anhidro (50 ml) se le

añadió DMF-DMA (9,40 g, 78,9 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 145ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar (E)-3-(2-(dimetilamino)vinil)isonicotinonitrilo (6,80 g, bruto) en forma de un sólido marrón.

Paso 2. Síntesis de 2,6-naftiridin-1(2H)-ona

A una solución de (E)-3-(2-(dimetilamino)vinil)isonicotinonitrilo (6,80 g, bruto) en EtOH (70 ml) se añadió HBr acuoso (46,3 g, 275 mmol, 48 % de pureza) a 20 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (80 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 40 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo al 0~100% @ 45 ml/min, luego gradiente de MeOH/DCM al 0~20% @ 45 ml/min) para dar 2,6-naftiridin-1(2H)-ona (4,32 g, rendimiento: 75 % para dos etapas) como un sólido de color marrón claro.

Paso 3. Síntesis de 2-metil-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

A una solución de 2,6-naftiridin-1(2H)-ona (4,32 g, 29,6 mmol) en DMF anhidro (50 ml) se le añadió NaH (4,73 g, 118 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) y MeI (9,44 g, 66,5 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 4 horas y se agitó a 20 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (30 ml) a 0 °C y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 40 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 0~100 %/éter de petróleo @ 50 ml/min) para dar 2-metil-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (1,60 g, rendimiento: 34%) como un sólido amarillo claro.

Paso 4. Síntesis de 2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

Se desgasificó una mezcla de 2-metil-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (1,60 g, 9,99 mmol) y PtO_2 (1,13 g, 4,99 mmol) en EtOH (20 ml) y se purgó con H_2 durante 3 veces. La mezcla se agitó a 20 °C durante 18 horas en atmósfera de N_2 (50 psi). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró para dar 2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (1,63 g, bruto) como un sólido blanco.

Paso 5. Síntesis de 6-metil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-naftiridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (1,63 g, bruto) en y TEA

(3,01 g , 29,8 mmol) en DCM (20 ml) se añadió Boc_2O (2,38 g, 10,9 mmol). La mezcla se agitó a 20ºC durante 1 hora. La mezcla resultante se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con DCM (40 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 0 ~ 80 %/éter de petróleo @ 45 ml/min) para dar 6-metil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-naftiridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (2,49 g, rendimiento: 90 % para dos etapas) como un aceite incoloro.

Paso 6. Síntesis de 8-bromo-6-metil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-naftiridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

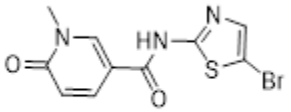
A una solución de 6-metil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-naftiridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (2,49 g, 9,42 mmol) en MeCN (30 ml) se añadió NBS (1,84 g, 10,4 mmol). La mezcla se agitó a 20ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con DCM (50 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (70 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 0 ~ 60 %/éter de petróleo @ 45 ml/min) para dar *8-bromo*-6-metil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-naftiridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (3,09 g, rendimiento: 94%) como un sólido amarillo claro.

Paso 7. Síntesis de 6-metil-5-oxo-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-naftiridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 8-bromo-6-metil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-naftiridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 2,91 mmol) y Bis -Pin (1,48 g, 5,83 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió KOAc (572 mg, 5,83 mmol), PCy_3 (163 mg, 0,583 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (267 mg, 0,291 mmol) en una atmósfera de N_2, la mezcla se agitó a 110 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el sólido se lavó con 1,4-dioxano (20 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente de ~39 % de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo @ 30 ml/min) para dar 6-metil-5-oxo-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-naftiridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (600 mg, rendimiento: 53%) como un sólido amarillo.

Intermedio 13

N-(5-bromotiazol-2-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

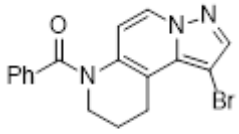


Intermedio 13

A una solución de 5-bromotiazol-2-amina (200 mg, 1,31 mmol) y ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (281 mg, 1,57 mmol) en piridina (3 ml) se añadió T_3P (2,49 g, 3,92 mmol, 50 % de pureza en EtOAc) y Et_3N (396 mg, 3,92 mmol) y se agitó a 50 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se basificó con NaHCO3 acuoso saturado hasta pH = 8, luego se extrajo con EtOAc (25 ml x3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (25 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante columna ultrarrápida (SiO_2, 0 % a 10 % de MeOH en DCM) para dar N-(5-bromotiazol-2-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3- carboxamida (300 mg, rendimiento: 73%) como un sólido marrón.

Intermedio 14

(1-bromo-9,10-dihidropirazolo[5,1-f][1,6]naftiridin-7(8H)-il)(fenil)metanona



Intermedio 14

Paso 1. Síntesis de 5-((terc-butoxicarbonil)amino)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de Int-14a (10,0 g, 37,2 mmol), $BocNH_2$ (6,53 g, 55,7 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,70 g, 1,86 mmol), Xantphos (2,15 g, 3,72 mmol) y Cs_2CO_3 (36,3 g, 111 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (250 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el sólido se lavó con EtOAc (50 mL x4). El filtrado se concentró y el producto bruto se trituró con PE/EtOAc (100 ml, 2/1). El líquido madre se concentró y se purificó mediante Combi Flash (SiO_2, 20 % a 50 % de EtOAc en PE). Estos 2 lotes se combinaron para dar 5-((terc-butoxicarbonil)amino)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (9,00 g, rendimiento: 97%)

como un sólido amarillo.

Paso 2. Síntesis de 5-aminopirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo

A una solución del Intermedio 14 (13,0 g, 42,6 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió TFA (100 ml). La mezcla se agitó a 25ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (500 ml), se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (200 ml x2), agua (100 ml x2), salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar 5-aminopirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (8,50 g, bruto) en forma de un sólido amarillo.

Paso 3. Síntesis de 5-amino-4-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo

A una solución de 5-aminopirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (6,50 g, 31,7 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió NBS (5,64 g, 31,7 mmol). La mezcla se agitó a 25ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (600 ml), se lavó con Na_2SO_3 acuoso saturado (300 ml x2), $NaHCO_3$ acuoso saturado (300 ml x2), agua (200 ml x2), salmuera (200 ml), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 80 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 0 ~ 45 %/éter de petróleo @ 80 ml/min) para dar 5-amino-4-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (7,00 g, rendimiento: 58 % para dos etapas) como un sólido amarillo.

Paso 4. Síntesis de 4-bromopirazolo[1,5-a]piridin-5-amina

Una solución de 5-amino-4-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de etilo (6,00 g, 21,1 mmol) en HBr acuoso al 48 % (89,4 g, 530 mmol) se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se basificó con NaOH acuoso 2 N hasta pH = 10, se extrajo con EtOAc (500 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (500 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 40 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 0 ~ 35 %/éter de petróleo @ 50 ml/min) para dar 4-bromopirazolo[1,5-a]piridin-5-amina (3,10 g, rendimiento: 69%) como un sólido gris.

Paso 5. Síntesis de N-(4-bromopirazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzamida

A una solución de 4-bromopirazolo[1,5-a]piridin-5-amina (2,60 g, 12,3 mmol) y DIPEA (3,17 g, 24,5 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se le añadió cloruro de benzoílo (2,07 g, 14,7 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna

ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo al 0~22 % @ 40 ml/min) para dar N-(4-bromopirazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzamida (3,30 g, rendimiento: 85%) en forma de un sólido amarillo.

Paso 6. Síntesis de N-(4-vinilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzamida

A una solución de N-(4-bromopirazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzamida (1,60 g, 5,06 mmol) y trifluoro(vinil)- λ^4-borano, sal potásica (1,02 g, 7,59 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y H_2O (4 ml) se añadió Xphos-Pd-G_3 (428 mg, 0,506 mmol) y Na_2CO_3 (1,07 g, 10,1 mmol) en una atmósfera de N_2, la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con DCM (50 mL x3). La capa orgánica combinada se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo al ~42% @ 40 ml/min) para dar N-(4-bromopirazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzamida (700 mg, rendimiento: 53%) en forma de un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,59-5,66 (1H, m), 6,03 (1H, dd, J = 18,0, 0,8 Hz), 6,89-7,02 (3H, m), 7,51-7,59 (2H , m), 7,59-7,67 (1H, m), 7,97-8,04 (2H, m), 8,06 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,64 (1H, d, J = 7,2 Hz), 10,26 (1H, s).

Paso 7. Síntesis de N-alil-N-(4-vinilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzamida

A una solución de NaH (301 mg, 7,52 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en DMF anhidro (5 ml) se le añadió N-(4-vinilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzamida (660 mg, 2,51 mmol) en DMF (5 ml) gota a gota a 0 °C, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió gota a gota 3-bromoprop-1-eno (607 mg, 5,01 mmol) en DMF (5 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (60 ml) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (60 ml x2). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo al ~18% @ 40 ml/min) para dar N-alil-N-(4-vinilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzamida (730 mg, rendimiento: 93%) en forma de una goma amarilla.

Paso 8. Síntesis de fenil(pirazolo[5,1-f][1,6]naftiridin-7(8H)-il)metanona

Una solución de N-alil-N-(4-vinilpirazolo[1,5-a]piridin-5-il)benzamida (182 mg, 0,600 mmol) y catalizador de Grubbs II (56 mg, 0,090 mmol) en DCM (16 ml) se burbujeó con N_2 durante 6

minutos, luego se agitó a 60 °C durante 1 hora bajo irradiación con microondas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente de ~28 % de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo @ 40 ml/min) para dar fenil(pirazolo[5,1-f][1,6]naftiridin-7(8H)-il)metanona (510 mg, rendimiento: 76%) como un sólido amarillo.

Paso 9. Síntesis de (9,10-dihidropirazolo[5,1-f][1,6]naftiridin-7(8H)-il)(fenil)metanona

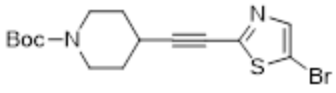
Una mezcla de fenil(pirazolo[5,1-f][1,6]naftiridin-7(8H)-il)metanona (510 mg, 1,85 mmol) y Pd/C al 10 % (300 mg) en MeOH (30 ml)) se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces, la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 horas en una atmósfera de H_2 (15 psi). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el sólido se lavó con MeOH (10 mL x3). El filtrado se concentró para dar (9,10-dihidropirazolo[5,1-f][1,6]naftiridin-7(8H)-il)(fenil)metanona (440 mg, rendimiento: 83%) como un sólido blanco.

Paso 10. Síntesis de (1-bromo-9,10-dihidropirazolo[5,1-f][1,6]naftiridin-7(8H)-il)(fenil)metanona

A una solución de (9,10-dihidropirazolo[5,1-f][1,6]naftiridin-7(8H)-il)(fenil)metanona (410 mg, 1,48 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió NBS (289 mg, 1,63 mmol) a 0 °C, la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de 19~69% de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo @ 30 ml/min) para dar (1-bromo-9,10-dihidropirazolo[5,1-f][1,6]naftiridin-7(8H)-il)(fenil)metanona (650 mg, rendimiento: 99%) como un sólido blanco.

Intermedio 15

4-((5-bromotiazol-2-il)etinil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Intermedio 15

Una mezcla de 5-bromo-2-yodotiazol (2,00 g, 6,90 mmol), 4-etinilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,73 g, 8,28 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(484 mg, 0,689 mmol), CuI (263 mg, 1,38 mmol) y Et_3N (4,8 ml) en THF (20 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, después la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 horas en atmósfera de N_2 atmósfera. Lamezcla de reacción se concentró yel residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para proporcionar 4-((5-

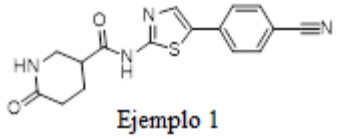
bromotiazol-2-il)etinil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,56 g, rendimiento: 60%) como goma amarilla.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 1,38 (9H, s), 1,68-1,77 (2H, m), 1,81-1,86 (2H, m), 2,68-2,78 (1H, m), 3,01-3,11 (4H, m), 7,95 (1H, s).

Compuestos de Fórmula (II)

Ejemplo 1

N-(5-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-6-oxopiperidin-3-carboxamida



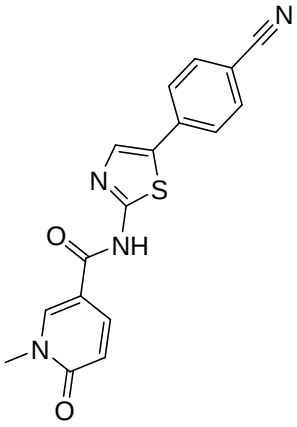
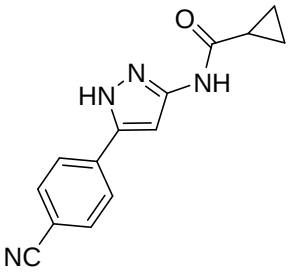
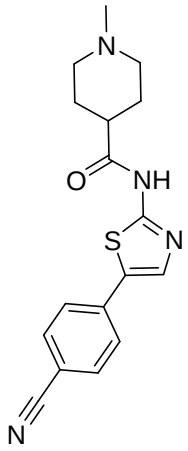
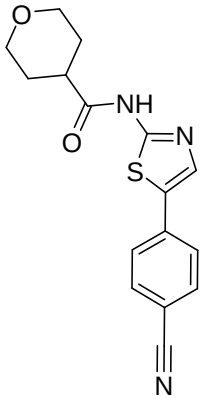
Ejemplo 1

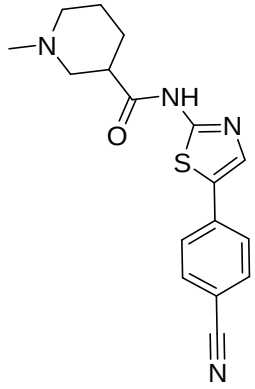
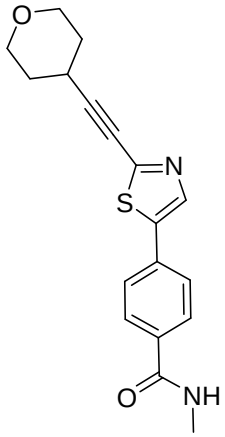
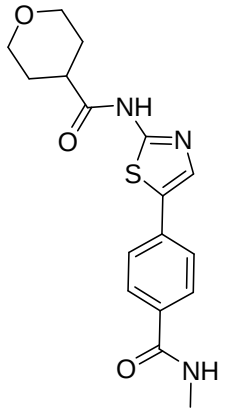
A una solución de Int-1 (60 mg, 0,30 mmol), ácido 6-oxopiperidin-3-carboxílico (43 mg, 0,30 mmol) en piridina (1 ml) se le añadió T_3P (379 mg, 0,596 mmol, 50 % en EtOAc). La mezcla se agitó a 25ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (FA al 0,225% como aditivo) y después se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (15,0 mg, rendimiento: 8 %) en forma de un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1,85-1,97 (1H, m), 1,98-2,09 (1H, m), 2,15-2,29 (2H, m), 2,90-3,01 (1H, m), 3,22 -3,31 (2H, m), 7,54 (1H, brs), 7,81 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,12 (1H, s), 12,50 (1H, brs).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera análoga al **Ejemplo 1**

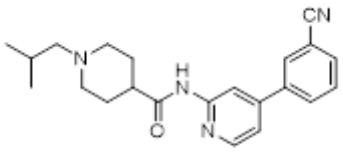
Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	^{1}H NMR (400MHz)

2		N-(5-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	DMSO-d_6; δ 3,52 (3H, s), 6,48 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,82-7,90 (4H, m), 8,05 (1H, dd, J = 9,6, 2,8 Hz), 8,19 (1H, s), 8,76 (1H, s), 12,57 (1H, s).
6		N-(5-(4-cianofenil)-1H-pirazol-3-il)ciclopropanocarboxamida	DMSO-d_6) δ 0,68-0,91 (4H, m), 1,80-1,90 (1H, m), 6,93 (1H, s), 7,90-7,95 (4H, m), 10,82 (1H, brs), 13,62 (1H , brs).
12		N-(5-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida	DMSO-d_6; δ 1,55-1,69 (2H, m), 1,72-1,89 (4H, m), 2,14 (3H, s), 2,39-2,45 (1H, m), 2,77-2,82 (2H, m), 7,78 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,09 (1H, s), 12,31 (br s, 1H, brs).
13		N-(5-(4-cianofenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	DMSO-d_6; δ 1,58-1,81 (4H, m), 2,73-2,84 (1H, m), 3,38-3,49 (2H, m), 3,84-3,96 (2H, m), 7,81 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,12 (1H, s), 12,37 (1H, s).

14		N-(5-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-1-metilpiperidin-3-carboxamida	DMSO-d_6; δ 1,28-1,58 (2H, m), 1,59-2,14 (4H, m), 2,18 (3H, s), 2,65-2,70 (1H, m), 2,73-2,86 (2H, m), 7,81 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,11 (1H, s), 12,38 (1H, brs).
55		N-metil-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol-5-il)benzamida	DMSO-d_6; δ 1,59-1,71 (2H, m), 1,83-1,93 (2H, m), 2,79 (3H, d, J = 4,4 Hz), 2,99-3,10 (1H, m), 3,40-3,51 (2H, m), 3,73 -3,85 (2H, m), 7,78 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,38 (1H, s), 8,52 (1H, t, J = 4,8 Hz) .
57		N-(5-(4-(metilcarbamoil)fenil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	DMSO-d_6) δ1,58-1,82 (4H, m), 2,73-2,84 (4H, m), 3,36-3,43 (2H, m), 3,87-3,95 (2H, m), 7,70 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,00 (1H, s), 8,46 (1H, t, J = 4,4 Hz), 12,24 (1H, brs).

Ejemplo 3

N-(4-(3-cianofenil)piridin-2-il)-1-isobutilpiperidin-4-carboxamida



Ejemplo 3

Paso 1. Síntesis de 4-((4-(3-cianofenil)piridin-2-il)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de Int-2 (180 mg, 0,468 mmol), 3-a (100 mg, 0,681 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (33 mg, 0,045 mmol) y K_2CO_3 (125 mg, 0,907 mmol) en dioxano (4 ml) y H_2O (1 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, luego se agitó a 80 °C durante 12 horas en una atmósfera de N_2. Se diluyó la mezcla de reacción con H_2O (25 mL) y se extrajo con EtOAc (25 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1 a 1/2) para dar 4-((4-(3-cianofenil)piridin-2-il)carbamoil)piperidin -1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, rendimiento: 81%) como goma incolora.

Paso 2. Síntesis de N-(4-(3-cianofenil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxamida

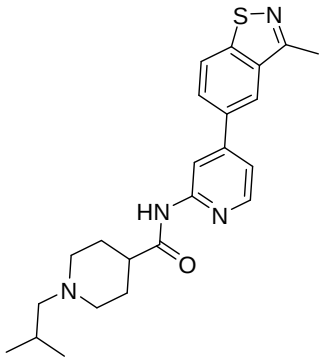
Una solución de 4-((4-(3-cianofenil)piridin-2-il)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,369 mmol) en HCl 4 N/EtOAc (5 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para dar N-(4-(3-cianofenil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxamida (120 mg, rendimiento: 95 %, sal HCl) como un sólido blanco.

Paso 3. Síntesis de N-(4-(3-cianofenil)piridin-2-il)-1-isobutilpiperidin-4-carboxamida

A una solución de N-(4-(3-cianofenil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxamida (120 mg, 0,392 mmol, sal HCl) en MeOH (3 ml) se le añadió isobutiraldehído (56 mg, 0,78 mmol) a 25°C. La mezcla se agitó a 25ºC durante 0,5 horas. Se añadió $NaBH_3CN$ (74 mg, 1,2 mmol) a la mezcla de reacción a 25 °C. Luego la mezcla se agitó a 25ºC durante otras 0,5 horas. La mezcla de reacción luego se inactivó con H_2O (25 mL) y se extrajo con EtOAc (25 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC prep. ($NH_3.H_2O$ al 0,05 % como aditivo) y se liofilizó para dar el compuesto del título (72,22 mg, rendimiento: 50 %) en forma de un sólido blanco.

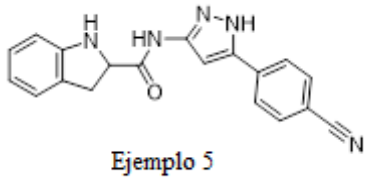
^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0,93 (6H, d, *J* = 6,4 Hz), 1,80-1,94 (5H, m), 1,96-2,08 (2H, m), 2,10-2,15 (2H, m), 2,44-2,58 (1H, m), 2,95-3,05 (2H, m), 7,42 (1H, dd, *J* = 5,2, 1,6 Hz), 7,66-7,73 (1H, m), 7,82 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 8,01-8,06 (1H, m), 8,11 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 8,42 (1H, s), 8,38 (1H, d, *J* = 5,2 Hz).

El siguiente compuesto se sintetizó de forma análoga al **Ejemplo 3**

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	^{1}H NMR (400MHz)
4		1-isobutil-N-(4-(3-metilbenzo[d]isotiazol-5-il)piridin-2-il)piperidin-4-carboxamida	CD_3OD; δ 0,96 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,83-1,97 (5H, m), 2,01-2,11 (2H, m), 2,15-2,20 (2H, m), 2,47-2,61 (1H, m) , 2,84 (s, 3H), 3,00-3,05 (2H, m), 7,55 (1H, dd, J = 5,6, 1,6 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,38-8,47 (2H, m), 8,54 (1H, s).

Ejemplo 5

N-(5-(4-cianofenil)-1H-pirazol-3-il)indolin-2-carboxamida



Ejemplo 5

Paso 1. Síntesis de 2-((5-(4-cianofenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoil)indolin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de Int-4 (150 mg, 0,814 mmol) y 4-a (279 mg, 1,06 mmol) en piridina (3 ml) se le añadió EDCI (234 mg, 1,22 mmol), la mezcla se agitó a 20 °C por 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con DCM (30 mL), luego se lavó con agua (30 mL), salmuera (30 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 0 ~ 60 %/éter de petróleo @ 25 ml/min) para dar 2-((5-(4-cianofenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoil)indolin-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg, rendimiento: 46%) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,27-1,64 (9H, m), 2,92-3,11 (1H, m), 3,41-3,59 (1H, m), 4,87-5,03 (1H, m), 6,85 -7,08 (2H, m), 7,12-7,25 (2H, m), 7,66-8,04 (5H, m), 10,84 (1H, brs), 13,17 (1H, brs).

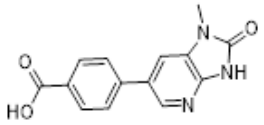
Paso 2. Síntesis de N-(5-(4-cianofenil)-1H-pirazol-3-il)indolin-2-carboxamida

A una solución de 2-((5-(4-cianofenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoil)indolin-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,14 mmol) en EtOAc (5 ml) se añadió HCl 4N/EtOAc (5 ml) a 0 °C, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y se agitó a 20 °C durante 11 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título (45 mg, rendimiento: 83 %, sal HCl) como un sólido blanquecino.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,36-3,52 (1H, m), 3,68-3,90 (1H, m), 4,93-5,04 (1H, m), 7,00 (1H, s), 7,20-7,46 (4H, m), 7,76-7,90 (4H, m).

Ejemplo 7

Ácido 4-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)benzoico



Ejemplo 7

Paso 1. Síntesis de 4-(1-metil-2-oxo-3-tritil-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)benzoato de terc-butilo

A una solución de 6-bromo-1-metil-3-tritil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (300 mg, 0,638 mmol), ácido (4-(terc-butoxicarbonil)fenil)borónico (213 mg, 0,701 mmol) en dioxano (8 ml) y H_2O (1 ml) se añadió Na_2CO_3 (203 mg, 1,91 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (47 mg, 0,064 mmol), luego la mezcla se desgasificó y se purgó con $N_2$3 veces y la mezcla se agitó a 90ºC durante 12 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se suspendió en CH_3OH (20 ml) y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (0% a 100% EtOAc en PE) para dar 4-(1-metil-2-oxo-3-tritil-2,3-dihidro-1H. -imidazo[4,5-b]piridin-6-il)benzoato de terc-butilo (250 mg, rendimiento: 69%) como un sólido blanco.

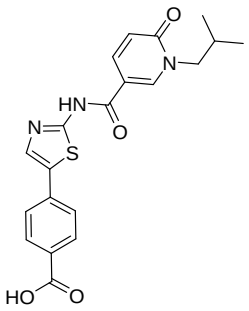
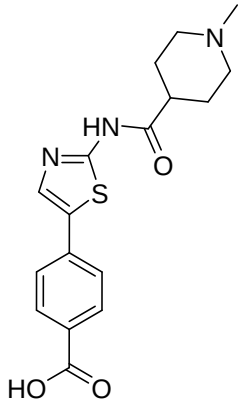
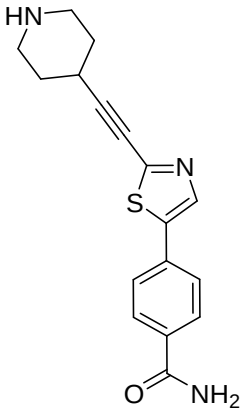
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,62 (9H, s), 3,39 (3H, s), 7,17-7,22 (3H, m), 7,23-7,27 (6H, m), 7,28 (1H, s), 7,51-7,56 (7H, m), 7,56-7,57 (1H, m), 8,03 (1H, s), 8,03-8,07 (2H, m).

Paso 2. Síntesis de ácido 4-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)benzoico

A una solución de 4-(1-metil-2-oxo-3-tritil-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)benzoato de terc-butilo (250 mg, 0,440 mol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó a 25ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se trituró con MeOH (5 ml) y MeCN (2 ml) para dar el compuesto del título (93,67 mg, rendimiento: 77%) como un sólido blanquecino.

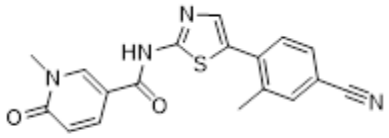
^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ3,37 (3H, s), 7,82-7,86 (2H, m), 7,86-7,88 (1H, m), 8,03 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,32 (1H, d, J = 2,0 Hz), 11,69 (1H, brs), 13,00 (1H, brs).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera análoga al **Ejemplo 7**

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	^{1}H NMR (400MHz)
8		Ácido 4-(2-(1-isobutil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamido)tiazol-5-il)benzoico	DMSO-d_6; δ 0,90 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,10-2,20 (1H, m), 3,81 (2H, d, J = 7,6 Hz), 6,50 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,77 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,97 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 9,6, 2,4 Hz), 8,12 (1H, s), 8,70 (1H, d, J = 2,8 Hz), 12,15 (1H, brs), 12,76 (1H, brs).
19		Ácido 4-(2-(1-metilpiperidin-4-carboxamido)tiazol-5-il)benzoico	DMSO-d_6; δ 1,60-1,73 (2H, m), 1,76-1,84 (2H, m), 1,87-1,98 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,46-2,49 (1H, m), 2,80-2,85 (2H, m), 7,71 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,02 (1H, s), 12,27 (1H, s).
58		4-(2-(piperidin-4-iletinil)tiazol-5-il)benzamida	DMSO-d_6; δ 1,44-1,57 (2H, m), 1,75-1,84 (2H, m), 2,52-2,58 (2H, m), 2,80-2,91 (3H, m), 7,44 (1H, brs), 7,75 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,03 (1H, s), 8,35 (1H, s).

Ejemplo 9

N-(5-(4-ciano-2-metilfenil)tiazol-2-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

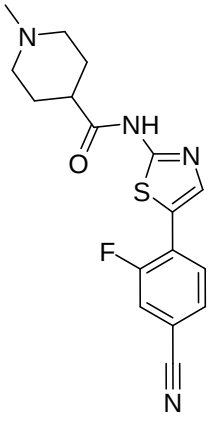


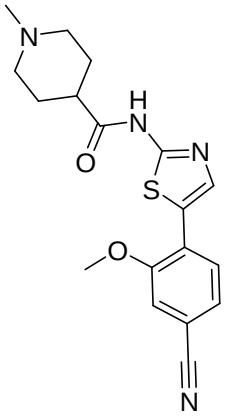
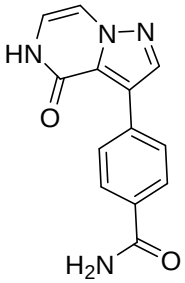
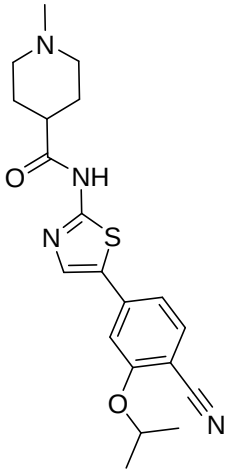
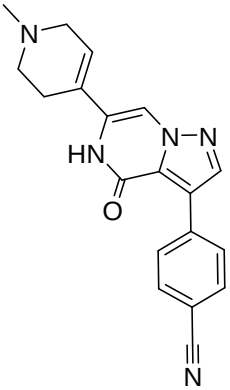
Ejemplo 9

Una mezcla de Int-13 (100 mg, 0,318 mmol), ácido (4-ciano-2-metilfenil)borónico (102 mg, 0,637 mmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (21 mg, 0,032 mmol) y Na_2CO_3 (101 mg, 0,955 mmol) en dioxano (3 ml) y H_2O (0,75 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, luego se agitó a 90 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (Método C; 0,225 % de FA como aditivo) y se liofilizó para dar el compuesto del título (9,37 mg, rendimiento: 8 %) como un sólido blanquecino.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 2,53 (3H, s), 3,53 (3H, s), 6,48 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,61-7,66 (1H, m), 7,70-7,75 (1H, m), 7,80 (1H, s), 7,84 (1H, s), 8,06 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 8,75 (1H, d, J = 2,4 Hz).

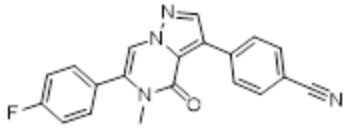
Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera análoga al **Ejemplo 9**

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	^{1}H NMR (400MHz)
10		N-(5-(4-ciano-2-fluorofenil)tiazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida	DMSO-d_6; δ 1,60-1,72 (2H, m), 1,80-1,85 (2H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,40-2,45 (1H, m), 2,80-2,85 (2H, m), 7,75 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,97-8,05 (2H, m), 8,17 (1H, s).

11		N-(5-(4-ciano-2-metoxifenil)tiazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida	DMSO-d_6; δ 1,59-1,72 (2H, m), 1,74-1,80 (2H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,40-2,45 (1H, m), 2,80-2,90 (2H, m), 3,99 (3H, s), 7,47 (1H, dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz), 7,63 (1H, s), 7,93 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 8,16 (1H, s), 12,17 (1H, br).
15		4-(4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)benzamida	DMSO-d_6; δ 6,92 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 7,37 (1H, brs), 7,69 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 7,89 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,96 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,01 (1H, s), 8,25 (1H, s).
17		N-(5-(4-ciano-3-isopropoxifenil)tiazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida	DMSO-d_6; δ 1,34 (6H, d, *J* = 6,0 Hz), 1,59-1,73 (2H, m), 1,76-1,84 (2H, m), 1,86-1,99 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,41-2,49 (1H, m), 2,80-2,85 (2H, m), 4,95-5,00 (1H, m), 7,27 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,42 (1H, s), 7,72 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 8,16 (1H, s), 12,35 (1H, brs).
46		4-(6-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)benzonitrilo	DMSO-d_6; δ 2,28 (3H, s), 2,40-2,45 (2H, m), 2,53-2,56 (2H, m), 3,00-3,05 (2H, m), 6,50-6,60 (1H, m), 7,75 (1H, s) , 7,89 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,16 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,38 (1H, s), 11,19 (1H, brs).

Ejemplo 16

4-(6-(4-fluorofenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)benzonitrilo



Ejemplo 16

Paso 1. Síntesis de 4-(6-cloro-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)benzonitrilo

Una mezcla de Int-6 (500 mg, 1,69 mmol), ácido 4-cianofenilborónico (299 mg, 2,03 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (124 mg, 0,169 mmol), Na_2CO_3 (359 mg, 3,38 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y agua (1 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y elresiduo se purificó mediante Combi Flash (0% a 100% EtOAc en PE) para dar 4-(6-cloro-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin -3-il)benzonitrilo (220 mg, rendimiento: 48%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86-7,92 (2H, m), 8,07-8,11 (2H, m), 8,13 (1H, s), 8,36 (1H, s).

Paso 2. Síntesis de 4-(6-cloro-5-metil-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)benzonitrilo

A una solución de4-(6-cloro-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (100 mg, 0,369 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió NaH (44 mg, 1,11 mmol, 60 % de dispersión en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas, después se añadió MeI (105 mg, 0,739 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 25ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo agua (5 ml) y se concentró. El residuo se purificó mediante Combi Flash (0% a 30% EtOAc en PE) para dar 4-(6-cloro-5-metil-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3- il)benzonitrilo (40 mg, rendimiento: 38%) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,55 (3H, s), 7,89 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,05 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,32 (1H, s), 8,36 (1H,s).

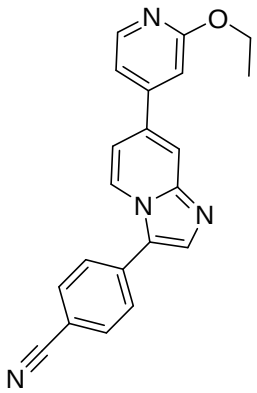
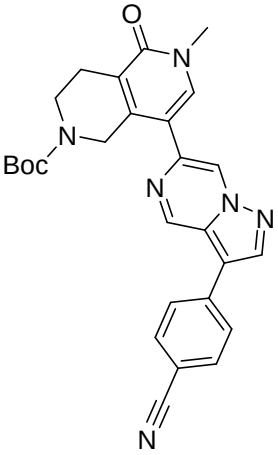
Paso 3. Síntesis de 4-(6-(4-fluorofenil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)benzonitrilo

Una mezcla de 4-(6-cloro-5-metil-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (40 mg, 0,14 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (30 mg, 0,21 mmol), Xphos-Pd-G_3 (12 mg, 0,014 mmol) y K_2CO_3 (39 mg, 0,28 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y H_2O (0,4 ml) se desgasificó y se

purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (FA al 0,225% como aditivo) y después se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (11,8 mg, rendimiento: 24%) en forma de un sólido blanco.

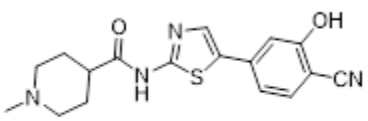
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,21 (3H, s), 7,39 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,63-7,70 (2H, m), 7,82 (1H, s), 7,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,12 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,38 (1H, s).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera análoga al **Ejemplo 16**

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	^{1}H NMR (400MHz)
32		4-(7-(2-etoxipiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzonitrilo	$CDCl_3$; δ1,44 (3H, t, J = 6,8 Hz), 4,43 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,01 (1H, s), 7,13-7,21 (2H, m), 7,71-7,77 (2H, m), 7,81-7,90 (3H, m), 8,00 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,45 (1H, d, J = 7,2 Hz).
38		8-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-6-metil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-naftiridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo	DMSO-d_6; δ 1,37 (9H, s), 2,53-2,55 (2H, m), 3,50 (3H, s), 3,55-3,57 (2H, m), 4,51 (2H, s), 7,91 (1H, s), 7,95 (2H , d, J = 8,0 Hz), 8,10 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,78 (1H, s), 9,00 (1H, d, J = 1,2 Hz), 9,60 (1H, s).

Ejemplo 18

N-(5-(4-ciano-3-hidroxifenil)tiazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida



Ejemplo 18

Paso 1. Síntesis de 2-hidroxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído

Una mezcla de 4-bromo-2-hidroxibenzaldehído (1,00 g, 4,97 mmol), Bis-Pin (1,64 g, 6,47 mmol), KOAc (1,46 g, 14,9 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (364 mg, 0,497 mmol) en dioxano (20 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se suspendió en CH_3OH (50 ml) y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (0% a 5% EtOAc en PE) para dar 2-hidroxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan- 2-il)benzaldehído (700 mg, rendimiento: 57%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (12H, s), 7,20 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,30 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 7,6 Hz) , 10,33 (1H, s), 10,66 (1H, s).

Paso 2. Síntesis de N-(5-(4-formil-3-hidroxifenil)tiazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida

Una mezcla de 2-hidroxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (700 mg, 2,30 mmol), N-(5-bromotiazol-2- il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida (685 mg, 2,76 mmol), Na_2CO_3 (732 mg, 6,90 mmol) y $Pd(dtbpf)Cl_2$(150 mg, 0,230 mmol) en dioxano (10 ml) y H_2O (1 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se suspendió en CH_3OH (50 ml) y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (0% a 10% MeOH en DCM) para dar N-(5-(4-formil-3-hidroxifenil)tiazol-2-il)-1-metilpiperidin- 4-carboxamida (500 mg, rendimiento: 63%) como un sólido amarillo.

Paso 3. Síntesis de (E)-N-(5-(3-hidroxi-4-((hidroxiimino)metil)fenil)tiazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida

A una solución de N-(5-(4-formil-3-hidroxifenil)tiazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida (500 mg, 1,45 mmol), $NH_2OH.HCl$ (121 mg, 1,74 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió NaOAc (142 mg, 1,74 mmol) y H_2O (1 ml). La mezcla se agitó a 25ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el EtOH y se filtró. El sólido se lavó con agua (10 ml x 2) y se secó para dar (E)-N-(5-(3-hidroxi-4-((hidroxiimino)metil)fenil)tiazol-2-il)-1-metilpiperidin- 4-carboxamida (300 mg, rendimiento: 57%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1,61-1,72 (2H, m), 1,77-1,83 (2H, m), 1,88-2,01(2H, m), 2,21 (3H, s), 2,43-2,48 (1H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 7,08 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,88 (1H, s), 8,32 (1H, s), 10,28 (1H, s), 11,37 (1H, s), 12,22 (1H, s).

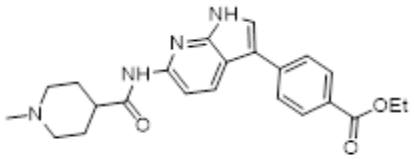
Paso 4. Síntesis de N-(5-(4-ciano-3-hidroxifenil)tiazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida

A una solución de PPh_3 (546 mg, 2,08 mmol) en THF (4 ml) se le añadió DIAD (421 mg, 2,08 mmol). La mezcla se agitó a 25ºC durante 0,5 horas. Luego se añadió (E)-N-(5-(3-hidroxi-4-((hidroxiimino)metil)fenil)tiazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida (250 mg, 0,694 mmol) al mezcla y se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró con EtOAc (5 ml), luego se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (Método C; 0,225 % de FA como aditivo) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (73,56 mg, rendimiento: 27 %, sal de FA) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1,57-1,74 (2H, m), 1,76-1,88 (2H, m), 1,93-2,06(2H, m), 2,23 (3H, s), 2,52-2,55 (1H, m), 2,86-2,91 (2H, m), 7,12 (1H, s), 7,23 (1H, dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz), 7,61 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,97 (1H, s), 8,17 (1H, s), 12,50 (1H, brs).

Ejemplo 20

4-(6-(1-metilpiperidin-4-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzoato de etilo



Ejemplo 20

Paso 1. Síntesis de 4-(6-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzoato de etilo

A una solución de 6-cloro-3-yodo-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,00 g, 4,62 mmol) y ácido (4-(etoxicarbonil)fenil)borónico (986 mg, 5,08 mmol) en 1, 4-dioxano (25 ml) y H_2O (5 ml) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (507 mg, 0,693 mmol) y Na_2CO_3 (1,47 g, 13,9 mmol) en atmósfera de N_2, la mezcla se agitó a 90ºC durante 12 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo al 16~50 % @ 35 ml/min) para dar 4-(6-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzoato (2,60 g, rendimiento: 99%) en forma de un sólido marrón.

Paso 2. Síntesis de 4-(6-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzoato de etilo

A una solución de 4-(6-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzoato de etilo (650 mg, 1,43 mmol) y $BocNH_2$ (418 mg, 3,57 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (131 mg, 143

mmol), Cs_2CO_3 (1,40 g, 4,29 mmol) y XPhos (136 mg, 0,286 mol) en una atmósfera de N_2, la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x2). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar 4-(6-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzoato de etilo (1,10 g, bruto) como goma marrón, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso 3. Síntesis de 4-(6-amino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzoato de etilo

A una solución de 4-(6-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzoato de etilo (1,10 g, bruto) en DCM (10 ml) se añadió TFA (10 ml), la mezcla se agitó a 25ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta pH = 8 y se diluyó en H_2O (40 mL), se extrajo con EtOAc (40 ml x2). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de síliceSepaFlash® de 12 g, eluyente de ~40 % de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo @ 25 ml/min) para dar 4-(6-amino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzoato de etilo (430 mg, rendimiento: 69 % para dos etapas) como un sólido marrón.

Paso 4. Síntesis de 4-(6-amino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzoato de etilo

A una solución de 4-(6-amino-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzoato de etilo (430 mg, 0,987 mmol) en THF (8 ml) se le añadió TBAF (2,96 ml, 2,96 mmol, 1,0 M en THF), la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (40 ml x 3), salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de síliceSepaFlash® de 12 g, eluyente de ~80 % de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo @ 30 ml/min) para dar 4-(6-amino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzoato de etilo (200 mg, rendimiento: 70 %) como un sólido marrón.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,33 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,31 (2H, q, J = 6,8 Hz), 5,76 (2H, brs), 6,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,53 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,90-8,05 (3H, m), 11,28 (1H, brs).

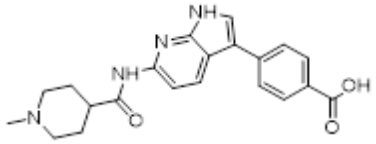
Paso 5. Síntesis de 4-(6-(1-metilpiperidin-4-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzoato de etilo

A una solución de 4-(6-amino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzoato de etilo (200 mg, 0,711 mmol), ácido 1-metilpiperidin-4-carboxílico (305 mg, 2,13 mmol) y TEA (288 mg, 2,84 mmol) en piridina (5 ml) se añadió EDCI (545 mg, 2,84 mmol), la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó en H_2O (40 ml), se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de ~18 % de gradiente de MeOH/DCM @ 30 ml/min) para dar el compuesto del título (220 mg, rendimiento: 73 %) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,34 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,61-1,83 (4H, m), 1,95-2,06 (2H, m), 2,23 (3H, s) 2,51 -2,56 (1H, m), 2,85-2,93 (2H, m), 4,32 (2H, q, J = 6,8 Hz), 7,85-7,91 (2H, m), 7,95 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,96-8,02 (3H, m), 8,21 (1H, s), 8,35 (1H, d, J = 8,8 Hz), 10,32 (1H, s), 11,86 (1H, s).

Ejemplo 21

Ácido 4-(6-(1-metilpiperidin-4-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)benzoico



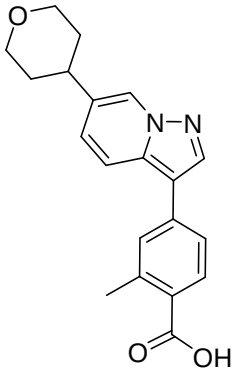
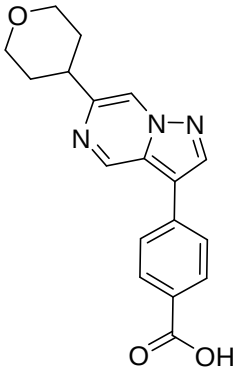
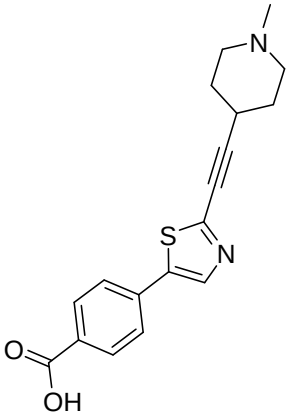
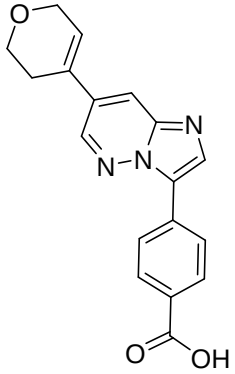
Ejemplo 21

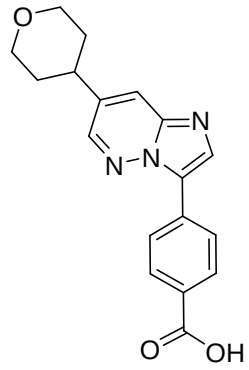
A una solución del Ejemplo 21 (130 mg, 0,32 mmol) en MeOH (3 ml), THF (3 ml) y H_2O (3 ml) se le añadió LiOH.H_2O (48 mg, 1,2 mmol), la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso 1 N hasta pH = 6 y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (NH_3H_2O al 0,04 % + NH_4HCO_3 10 mM como aditivo) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (23 mg, rendimiento: 19 %) en forma de un sólido amarillo claro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1,59-1,82 (4H, m), 1,85-1,97 (2H, m) ,2,12-2,23 (4H, m), 2,80-2,87 (2H, m), 7,81 -7,88 (2H, m), 7,92 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,94-8,02 (3H, m), 8,34 (1H, d, J = 8,8 Hz), 10,29 (1H, brs), 11,82 (1H, brs).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera análoga al **Ejemplo 21**

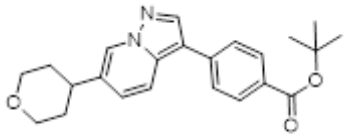
Ejemplo	Estructura	Nombre	^{1}H NMR (400MHz)

n.º			
26		Ácido 2-metil-4-(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)benzoico	DMSO-d_6; δ 1,72-1,85 (4H, m), 2,61(3H, s), 2,87-2,91 (1H, m), 3,42-3,50 (2H, m), 3,90-4,05 (2H, m), 7,36 (1H, s) , 7,57-7,67 (2H, m), 7,92 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,43 (1H, s), 8,59 (1H, s), 12,70 (1H, brs).
31		Ácido 4-(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)benzoico	DMSO-d_6; δ 1,79-1,92 (4H, m), 2,98-3,05 (1H, m), 3,50-3,52 (2H, m), 3,95-4,03 (2H, m), 7,96 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 8,03 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,62 (1H, s), 8,69 (1H, s), 9,53 (1H, s).
35		Ácido 4-(2-((1-metilpiperidin-4-il)etinil)tiazol-5-il)benzoico	DMSO-d_6; δ 1,65-1,75 (2H, m), 1,90-1,95 (2H, m), 2,20-2,30 (5H, m), 2,60-2,70 (3H, m), 7,81 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,99 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,17 (2H, s), 8,40 (1H, s).
51		Ácido 4-(7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoico	DMSO-d_6; δ 2,54-2,56 (2H, m), 3,88 (2H, t, *J* = 5,6 Hz), 4,25-4,30 (2H, m), 6,75-6,78 (1H, m), 8,07 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,13 (1H, s), 8,34 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,41 (1H, s), 9,03 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 13,01 (1H, s).

53		Ácido 4-(7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoico	DMSO-d_6; δ 1,74-1,87 (4H, m), 2,95-3,04 (1H, m), 3,40-3,51 (2H, m), 3,95-4,05 (2H, m), 8,02-8,10 (3H, m), 8,29-8,35 (2H, m), 8,38 (1H, s), 8,75 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ejemplo 22

4-(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)benzoato de terc-butilo



Ejemplo 22

Paso 1. Síntesis de 4-(6-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)benzoato de terc-butilo

Una mezcla de 6-bromo-3-yodopirazolo[1,5-a]piridina (500 mg, 1,55 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan- 2-il)benzoato de terc-butilo (565 mg, 1,86 mmol), K_2CO_3 (427 mg, 3,10 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (113 mg, 0,154 mmol) en dioxano (10 ml) y H_2O (1 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante Combi Flash (0% a 20% EtOAc en PE) para dar 4-(6-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)benzoato de terc-butilo (315 mg, rendimiento: 54%) como un sólido blanco.

Paso 2. Síntesis de 4-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)benzoato de terc-butilo

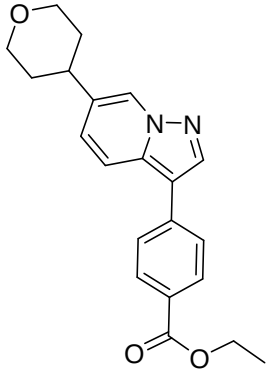
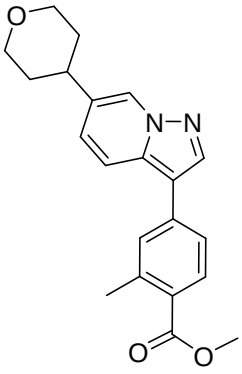
Una mezcla de 4-(6-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)benzoato de terc-butilo (315 mg, 0,844 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (212 mg, 1,01 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (62 mg, 0,084 mmol) y K_2CO_3 (233 mg, 1,69 mmol) en dioxano (10 ml) y H_2O (1 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante Combi Flash (0% a 20% EtOAc en PE) para dar 4-(6-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)benzoato de terc-butilo (200 mg, rendimiento: 62%) como un sólido blanco.

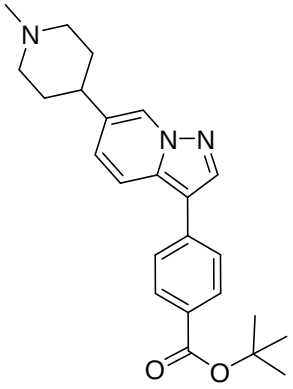
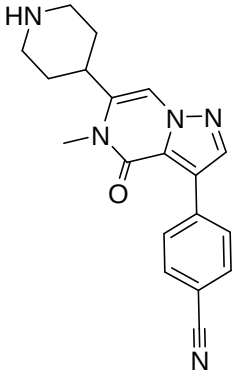
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1,54-1,60 (9H, m), 3,29-3,32 (2H, m), 3,80-3,89 (2H, m), 4,20-4,33 (2H, m), 6,42 -6,53 (1H, m), 7,66 (1H, dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz), 7,85 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,96 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,00-8,06 (1H, m), 8,51 (1H, s), 8,71-8,75 (1H, m).

Paso 3. Síntesis de 4-(6-(3,6-tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)benzoato de terc-butilo

Una mezcla de 4-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)benzoato de terc-butilo (150 mg, 0,398 mmol) y Pd/C (100 mg, 0,398 umol, 10 % de pureza) en MeOH absoluto (5 ml) se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas en una atmósfera de H_2 (15 psi). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (120 mg, rendimiento: 79%) en forma de un sólido negro.

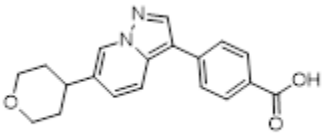
Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera análoga al **Ejemplo 22**

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	^{1}H NMR (400MHz)
24		4-(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)benzoato de etilo	DMSO-d_6; δ 1,33 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 1,67-1,83 (4H, m), 2,83-2,95 (1H, m), 3,44-3,50 (2H, m), 3,95-4,00 (2H, m), 4,32 (2H, q, *J* = 7,2 Hz), 7,43 (1H, dd, *J* = 9,2, 1,6 Hz), 7,82-7,90 (2H, m), 7,97-8,07 (3H, m), 8,48 (1H, s), 8,61 (1H,s).
25		2-metil-4-(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)benzoato de metilo	---

27		4-(6-(1-metilpiperidin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)benzoato de terc-butilo	---
44		4-(5-metil-4-oxo-6-(piperidin-4-il)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)benzonitrilo	CD_3OD) δ 1,80-1,95 (2H, m), 2,25-2,37 (2H, m), 3,17-3,31 (3H, m), 3,54-3,61 (2H, m), 3,64 (3H, s), 7,59 (1H, s), 7,77 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,04 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,16 (1H, s).

Ejemplo 23

Ácido 4-(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)benzoico

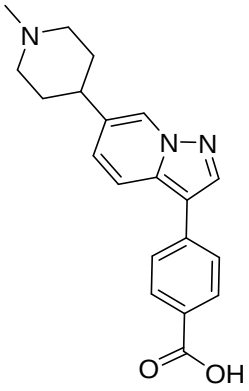
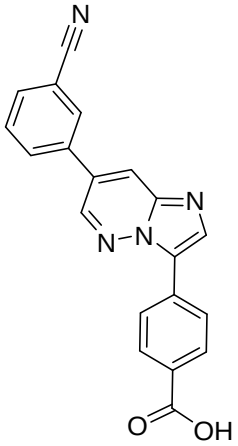
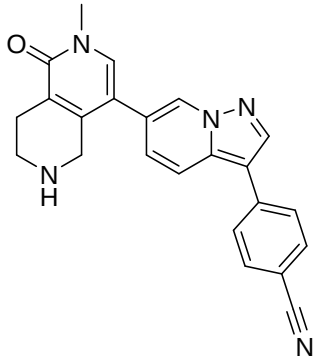


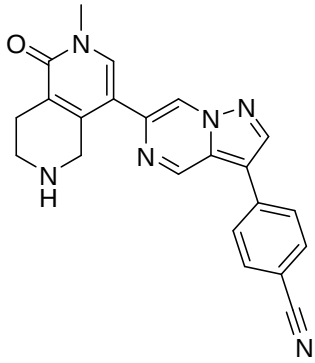
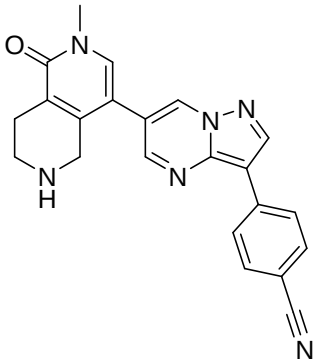
Ejemplo 23

A una solución del Ejemplo 22 (100 mg, 0,264 mmol) en DCM anhidro (5 ml) se le añadió TFA (2,62 g, 22,9 mmol). La mezcla se agitó a 25ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (FA al 0,225% como aditivo) y después se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (28,91 mg, rendimiento: 33%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,68-1,85 (4H, m), 2,82-2,96 (1H, m), 3,42-3,50 (2H, m), 3,91-4,05 (2H, m), 7,32 -7,47 (1H, m), 7,76-7,89 (2H, m), 7,97-8,01 (2H, m), 8,01-8,06 (1H, m), 8,39-8,51 (1H, m), 8,54-8,67 (1H, m).

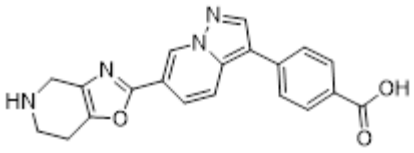
Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera análoga al **Ejemplo 23**

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	^{1}H NMR (400MHz)
28		Ácido 4-(6-(1-metilpiperidin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)benzoico	DMSO-d_6; δ 1,67-1,87 (4H, m), 1,94-2,03 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,54-2,63 (1H, m), 2,87-2,91 (2H, m), 7,37 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,76 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,93-8,03 (3H, m), 8,42 (1H, s), 8,58 (1H, s).
34		Ácido 4-(7-(3-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoico	DMSO-d_6; δ 7,77 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,06-8,13 (2H, m), 8,33 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,35-8,41 (2H, m), 8,48-8,55 (2H, m), 8,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,23 (1H, d, J = 2,4 Hz).
37		4-(6-(2-metil-1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-2,6-naftiridin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)benzonitrilo	DMSO-d_6; δ 2,39-2,46 (2H, m), 2,92-2,97 (2H, m), 3,47 (3H, s), 3,61 (2H, s), 7,42 (1H, dd, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,66 (1H , s), 7,89 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,10 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,61 (1H, s), 8,77 (1H , s).

39		4-(6-(2-metil-1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-2,6-naftiridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)benzonitrilo	DMSO-d_6; δ 2,70-2,73 (2H, m), 3,41-3,43 (2H, m), 3,54 (3H, s), 4,28-4,30 (2H, m), 7,93 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,06 (1H , s), 8,09 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,80 (1H, s), 9,01 (1H, brs), 9,08 (1H, d, J = 1,2 Hz), 9,60 (1H, d, J = 1,6 Hz).
42		4-(6-(2-metil-1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-2,6-naftiridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo	---

Ejemplo 29

Ácido 4-(6-(4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[4,5-c]piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)benzoico



Ejemplo 29

Paso 1. Síntesis de 2-(3-(4-(terc-butoxicarbonil)fenil)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-6,7-dihidrooxazolo[4,5-c] piridin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de Int-7 (110 mg, 0,490 mmol), 4-(6-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)benzoato de terc-butilo (201 mg, 0,540 mmol), $Pd(OAc)_2$ (11 mg, 0,049 mmol), Cs_2CO_3 (320 mg, 0,981 mmol) y t-Bu_3PHBF_4 (28 mg, 0,098 mmol) en DMF (5 ml) se desgasificón y se purgó con N_2 tres veces, la mezcla se agitó a 120ºC durante 3,5 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 4 g, eluyente de ~19 % de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo @ 35 ml/min) para dar 2-(3-(4-(terc-butoxicarbonil)fenil)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-6,7-dihidrooxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (120 mg,

rendimiento: 47%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,51 (9H, s), 1,63 (9H, s), 2,83-2,92 (2H, m), 3,79-3,90 (2H, m), 4,51 (2H, s), 7,66 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,81-7,86 (1H, m), 7,88-7,93 (1H, m), 8,09 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 8,28 (1H, s), 9,14 (1H, s).

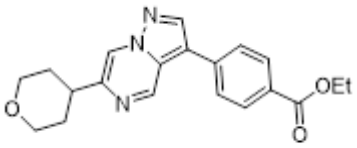
Paso 2. Síntesis de ácido 4-(6-(4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[4,5-c]piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)benzoico

A una solución de 2-(3-(4-(terc-butoxicarbonil)fenil)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-6,7-dihidrooxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (85 mg, 0,16 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (1,5 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC prep. (0,1 % de TFA como aditivo), luego se liofilizó para dar (30 mg, rendimiento: 39 % del compuesto del título, sal de TFA) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ3,01-3,14 (2H, m), 3,49-3,62 (2H, m), 4,19-4,34 (2H, m), 7,84 (1H, dd, *J* = 9,6, 1,2 Hz), 7,88 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,03 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 8,23 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 8,68 (1H, s), 9,25-9,35 (3H, m), 12,65 (1H, s).

Ejemplo 30

4-(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)benzoato de etilo



Ejemplo 30

Paso 1. Síntesis de 4-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)benzoato de etilo

Una mezcla de Int-8 (500 mg, 1,79 mmol), ácido (4-etoxicarbonilfenil)borónico (521 mg, 2,68 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (131 mg, 0,179 mmol), Na_2CO_3 (569 mg, 5,37 mmol) en dioxano (15 ml) y H_2O (3 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. Luego la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) luego se extrajo con EtOAc (50 mL x2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (25 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (EtOAc del 5 % al 20 % en PE)y después se trituró con PE/EtOAc (20 ml, 5/1) para dar 4-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)benzoato de etilo (460 mg, rendimiento:

85%) como un sólido amarillo.

Paso 2. Síntesis de 4-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)benzoato de etilo

Una mezcla de 4-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)benzoato de etilo (100 mg, 0,331 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)- 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (84 mg, 0,40 mmol), XPhos-Pd-G_3 (28 mg, 0,033 mmol) y K_2CO_3 (92 mg, 0,66 mmol) en dioxano (4 ml) y H_2O (0,5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (0% a 100% DCM en PE) para dar 4-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)benzoato de etilo (100 mg, rendimiento: 86%) como un sólido amarillo.

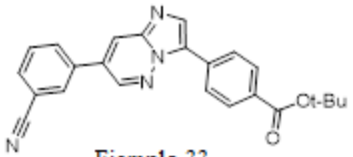
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,53-2,60 (2H, m), 3,87 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,29-4,39 (4H, m), 6,92-6,97 (1H, m), 8,01 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,06 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,67 (1H, s), 8,79 (1H, s), 9,54 (1H, s).

Paso 3. Síntesis de 4-(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)benzoato de etilo

A una solución de 4-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)benzoato de etilo (100 mg, 0,286 mmol) en THF (3 ml) se añadió Pd/C al 10 % (100 mg) a 25 °C. La mezcla se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces, después se hidrogenó (15 psi) a 25ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con THF (5 ml x3), el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (90 mg, bruto) en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 33

<u>4-(7-(3-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoato de terc-butilo</u>



Ejemplo 33

Paso 1. Síntesis de 4-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoato de terc-butilo

A una mezcla de Int-10 (80 mg, 0,29 mmol), ácido (4-(terc-butoxicarbonil)fenil)borónico (96 mg, 0,31 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (21 mg, 0,029 mmol) y Na_2CO_3 (61 mg, 0,57 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y H_2O (0,2 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se

purificó mediante una columna de gel de sílice (0% a 20% EtOAc en PE) para dar 4-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoato de terc-butilo (80 mg, rendimiento: 67%) como un sólido amarillo.

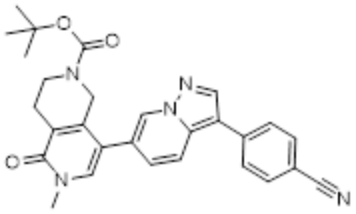
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 1,65 (9H, s), 8,07-8,12 (2H, m), 8,24-8,27 (2H, m), 8,26-8,30 (2H, m), 8,67 (1H, s)

Paso 2. Síntesis de 4-(7-(3-cianofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoato de terc-butilo

A una mezcla de 4-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoato de terc-butilo (70 mg, 0,21 mmol), ácido (3-cianofenil)borónico (37 mg, 0,25 mmol), XPhos-Pd-G_3 (18 mg, 0,021 mmol) y K_2CO_3 (59 mg, 0,42 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y H_2O (0,2 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (0% a 50% EtOAc en PE) para dar el compuesto del título (50 mg, rendimiento: 52%) como un sólido amarillo.

Ejemplo 36

8-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-6-metil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-naftiridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



Ejemplo 36

Paso 1. Síntesis de 6-bromo-3-yodopirazolo[1,5-a]piridina

A una solución de 6-bromopirazolo[1,5-a]piridina (2,50 g, 12,7 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió NIS (3,14 g, 14,0 mmol). La mezcla se agitó a 20ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (50 ml), el precipitado se filtró y se secó para dar 6-bromo-3-yodopirazolo[1,5-a]piridina (3,90 g, rendimiento: 94%) como un sólido blanquecino.

Paso 2. Síntesis de 4-(6-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)benzonitrilo

A una solución de 6-bromo-3-yodopirazolo[1,5-a]piridina (400 mg, 1,24 mmol), ácido (4-cianofenil)borónico (197 mg, 1,34 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y H_2O (1,5 ml) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (91 mg, 0,12 mmol) y Na_2CO_3 (263 mg, 2,48 mmol) en una atmósfera de N_2, la

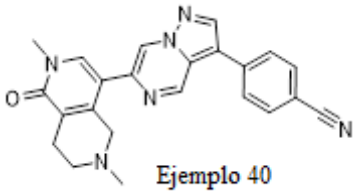
mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo al ~15% @ 30 ml/min) para dar 4-(6-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)benzonitrilo (240 mg, rendimiento: 65%) en forma de un sólido amarillo.

Paso 3. Síntesis de 8-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)-6-metil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-naftiridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-(6-bromopirazolo[1,5-a]piridin-3-il)benzonitrilo (190 mg, 0,637 mmol) e Int-12 (311 mg, 0,797 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y H_2O (1 ml) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (58 mg, 0,064 mmol), Na_2CO_3 (135 mg, 1,27 mmol) y XPhos (61 mg, 0,13 mmol) en una atmósfera de N_2, la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de ~6 % de gradiente de MeOH/DCM @ 35 ml/min) para dar el compuesto del título (260 mg, rendimiento: 85%) como una goma amarilla.

Ejemplo 40

4-(6-(2,6-dimetil-1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-2,6-naftiridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)benzonitrilo



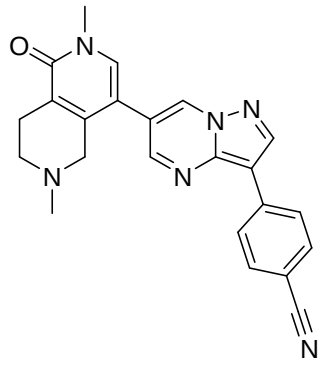
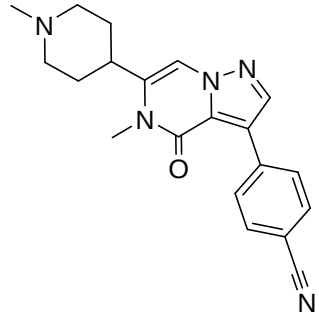
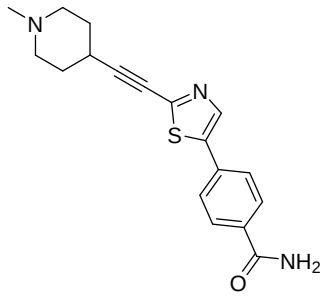
Ejemplo 40

A una solución del Ejemplo 39 (190 mg, 0,383 mmol, sal de TFA) en MeOH (5 ml) se le añadió DIPEA (148 mg, 1,15 mmol) y se agitó a 25 °C durante 0,5 horas, luego HOAc (69 mg, 1,2 mmol), y a la mezcla de reacción se le añadió formaldehído acuoso al 37% (155 mg, 1,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25ºC durante 1,5 horas. Se añadió $NaBH_3CN$ (72 mg, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (Método C; FA al 0,225 % como aditivo) y se liofilizó para dar el

compuesto del título (17,7 mg, rendimiento: 10 %, sal de FA) como un sólido amarillo.

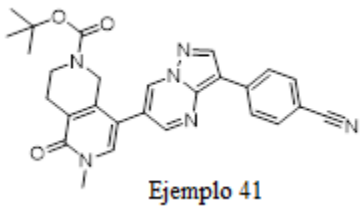
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,26 (3H, s), 2,54-2,57 (4H, m), 3,48-3,50 (5H, m), 7,84 (1H, s), 7,94 (2H, d , J = 8,0 Hz), 8,09 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,75 (1H, s), 8,96 (1H, d, J = 1,2 Hz), 9,60 (1H, d, J = 1,6 Hz).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera análoga al **Ejemplo 40**

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	^{1}H NMR (400MHz)
43		4-(6-(2,6-dimetil-1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-2,6-naftiridin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo	DMSO-d_6) δ2,27 (3H, s), 2,54-2,57 (2H, m), 2,57-2,62 (2H, m), 3,29 (2H, s), 3,49 (3H, s), 7,76 (1H, s), 7,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,42 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,78 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,99 (1H, s), 9,28 (1H, d , J = 2,4 Hz).
45		4-(5-metil-6-(1-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)benzonitrilo	DMSO-d_6; δ 1,69-1,81 (2H, m), 2,00-2,09 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,89-2,97 (1H, m), 3,19-3,26 (4H, m), 3,51 (3H, s) , 7,67 (1H, s), 7,87 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,09 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,34 (1H, s).
59		4-(2-((1-metilpiperidin-4-il)etinil)tiazol-5-il)benzamida	DMSO-d_6; δ 1,62-1,73 (2H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,06-2,17 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,55-2,66 (2H, m), 2,75-2,80 (1H, m), 7,45 (1 H, s), 7,78 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,06 (1H, s), 8,38 (1H, s).

Ejemplo 41

8-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-6-metil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-naftiridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



Ejemplo 41

Paso 1. Síntesis de 6-bromo-3-yodopirazolo[1,5-a]piridina

A una solución de 6-bromopirazolo[1,5-a]pirimidina (400 mg, 2,02 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NIS (500 mg, 2,22 mmol). La mezcla se agitó a 25ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se filtró. El sólido se lavó con agua (10 ml x 2) y se secó para dar 6-bromo-3-yodopirazolo[1,5-a]piridina (500 mg, rendimiento: 76%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,65 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Paso 2. Síntesis de 4-(6-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo

Una mezcla de 6-bromo-3-yodopirazolo[1,5-a]pirimidina (500 mg, 1,54 mmol), ácido (4-cianofenil)borónico (272 mg, 1,85 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (113 mg, 0,154 mmol) y Na_2CO_3 (327 mg, 3,09 mmol) en dioxano (8 ml) y H_2O (1 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90° C durante 5 horas bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (0% a 60% EtOAc en PE) para dar 4-(6-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo (170 mg, rendimiento: 37%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ7,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,35 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,83 (1H,d, J = 2,0 Hz), 8,95 (1H, s), 9,73 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Paso 3. Síntesis de 4-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo

Una mezcla de 4-(6-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo (120 mg, 0,401 mmol), Bis-Pin (122 mg, 0,481 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (37 mg, 0,040 mmol), PCy_3 (23 mg, 0,080 mmol) y KOAc (79 mg, 0,80 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 100ºC durante 2 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se suspendió en 1,4-dioxano y se filtró. El filtrado se concentró para dar 4-(6-(4,4,5,5-tetrametil-

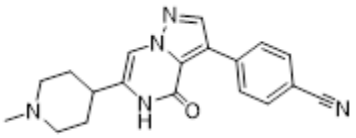
1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo (140 mg, bruto) como un sólido amarillo.

Paso 4. Síntesis de 8-(3-(4-cianofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-6-metil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-naftiridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 4-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo (124 mg, 0,361 mmol), 8-bromo-6-metil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-naftiridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,400 mmol), XPos -Pd-G_3 (34 mg, 0,040 mmol) y K_2CO_3 (111 mg, 0,802 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y H_2O (0,5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 14 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se suspendió en CH_3OH (50 ml) y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (0% a 100% EtOAc en PE) para dar el compuesto del título (80 mg, rendimiento: 41%) como un sólido amarillo.

Ejemplo 47

4-(6-(1-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)benzonitrilo



Ejemplo 47

Paso 1. Síntesis de 4-(3-(4-cianofenil)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 4-(6-cloro-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (ver Ejemplo 16; 800 mg, 2,96 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,37 g, 4,43 mmol), Xphos-Pd-G_3 (250 mg, 0,296 mmol) y K_2CO_3 (817 mg, 5,91 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y H_2O (1 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, luego la mezcla se agitó a 90ºC durante 12 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante Combi Flash (0% a 100% EtOAc en PE) para dar 4-(3-(4-cianofenil)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a] pirazin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (670 mg, rendimiento: 54%) como un sólido amarillo.

Paso 2. Síntesis de 4-(3-(4-cianofenil)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)piperidin -1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-(3-(4-cianofenil)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,479 mmol) en THF (20 ml) se añadió Pd/C al 10% (100 mg) y se desgasificó y purgó con H_2 3 veces. La mezcla se hidrogenó (15 psi) a 25ºC durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante Combi Flash (0% a 60% EtOAc en PE) para dar 4-(3-(4-cianofenil)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, rendimiento: 50%) como un sólido blanco.

Paso 3. Síntesis de 4-(4-oxo-6-(piperidin-4-il)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)benzonitrilo

Una mezcla de 4-(3-(4-cianofenil)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,238 mmol) en TFA (1 ml) y DCM (4 ml) se agitó a 25 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar 4-(4-oxo-6-(piperidin-4-il)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (100 mg, bruto, sal de TFA) como un sólido amarillo.

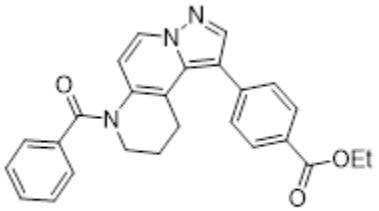
Paso 4. Síntesis de 4-(6-(1-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)benzonitrilo

A una solución de 4-(4-oxo-6-(piperidin-4-il)-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)benzonitrilo (100 mg, 0,313 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió HOAc (19 mg, 0,31 mmol) y formaldehído acuoso al 37 % (127 mg, 1,57 mmol) y se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Se añadió $NaBH_3CN$ (60 mg, 0,94 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 25 °C durante 1 hora más. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (Método C; 0,225 % de FA como aditivo) y se liofilizó para dar el compuesto del título (35,19 mg, rendimiento: 34 %, sal de FA) como un sólido blanquecino.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1,63-1,76 (2H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 1,97-2,09 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,45-2,50 (1H, m), 2,90-2,95 (2H, m), 7,55 (1H, s), 7,87 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,11-8,18 (3H, m), 8,33 (1H, s), 11,44 (1H, s).

Ejemplo 48

4-(7-benzoil-7,8,9,10-tetrahidropirazolo[5,1-f][1,6]naftiridin-1-il)benzoato de etilo

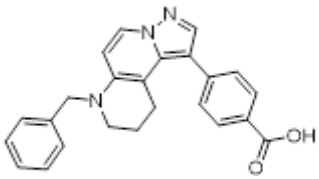


Ejemplo 48

A una solución de Int-14 (490 mg, 1,38 mmol) y ácido (4-(etoxicarbonil)fenil)borónico (534 mg, 2,75 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y H_2O (2 ml) se añadió Na_2CO_3 (364 mg, 3,44 mmol) y Xphos-Pd-G_3 (175 mg, 0,206 mmol) en una atmósfera de N_2, la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al ~30%/éter de petróleo @ 40 ml/min) para dar el compuesto del título (350 mg, rendimiento: 46 %) como un sólido amarillo.

Ejemplo 49

Ácido 4-(7-bencil-7,8,9,10-tetrahidropirazolo[5,1-f][1,6]naftiridin-1-il)benzoico



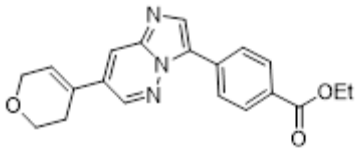
Ejemplo 49

A una solución del Ejemplo 48 (300 mg, 0,705 mmol) en MeOH (4 ml), THF (4 ml) y H_2O (4 ml) se le añadió NaOH (226 mg, 5,64 mmol), la mezcla se agitó a 45ºC °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió BnBr (724 mg, 4,23 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso 1 N hasta pH = 4 y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (Método D; HCl al 0,05 % como aditivo) y se liofilizó para dar el compuesto del título (27 mg, rendimiento: 10 %) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, -d_6) δ 1,71-1,88 (2H, m), 3,34-3,42 (4H, m), 4,64 (2H, s), 6,56 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,22-7,29 (3H, m), 7,31-7,39 (2H, m), 7,47 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,81 (1H, s), 7,93 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,30 (1H, d, J = 7,6 Hz), 12,82 (1H, brs).

Ejemplo 50

4-(7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoato de etilo



Ejemplo 50

Paso 1. Síntesis de 4-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoato de etilo

Una mezcla de Int-10 (500 mg, 1,79 mmol), ácido (4-(etoxicarbonil)fenil)borónico (382 mg, 1,97 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (131 mg, 0,180 mmol) y Na_2CO_3 (379 mg, 3,58 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y H_2O (1 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2.La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (0% a 20% EtOAc en PE) para dar 4-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoato de etilo (250 mg, rendimiento: 46%) como un sólido amarillo.

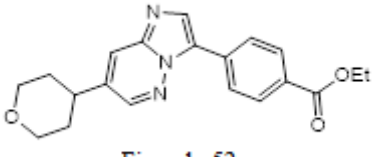
^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 1,35 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 4,35 (2H, q, *J* = 7,2 Hz), 8,10 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,32 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,47 (1H, s), 8,58 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,84 (1H, d, *J* = 2,4 Hz).

Paso 2. Síntesis de 4-(7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoato de etilo

Una mezcla de 4-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoato de etilo (150 mg, 0,497 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (157 mg, 0,746 mmol), XPhos-Pd-G_3 (42 mg, 0,050 mmol) y K_2CO_3 (137 mg, 0,994 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y H_2O (0,5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (0% a 80% EtOAc en PE) para dar el compuesto del título (100 mg, rendimiento: 57%) como un sólido amarillo.

Ejemplo 52

4-(7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)benzoato de etilo



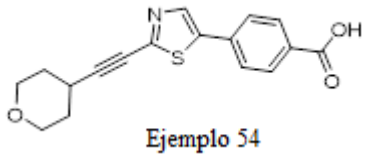
Ejemplo 52

A una solución del Ejemplo 50 (100 mg, 0,290 mmol) en THF (5 ml) se le añadió Pd/C (50 mg,

10 % de pureza). Luego la mezcla se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces y se agitó a 25ºC durante 5 horas en una atmósfera de H_2 (15 Psi). La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con THF (5 ml x3), el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (80 mg, rendimiento: 79%) en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 54

Ácido 4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol-5-il)benzoico



Ejemplo 54

Paso 1. Síntesis de 4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol-5-il)benzoato de etilo

Una mezcla de Int-11 (400 mg, 1,28 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (90 mg, 0,13 mmol), CuI (49 mg, 0,26 mmol), Et_3N (648 mg, 6,41 mmol) en THF (15 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. Luego se añadió gota a gota 4-etiniltetrahidro-2H-pirano (155 mg, 1,41 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 25 ºC durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con EtOAc (60 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. Luego, el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1) para proporcionar 4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol-5-il)benzoato de etilo (310 mg, rendimiento: 71%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ1,33 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,56-1,73 (2H, m), 1,84-1,93 (2H, m), 2,88-3,14 (1H, m) , 3,37-3,58 (2H, m), 3,73-3,89 (2H, m), 4,33 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,43 (1H, s).

Paso 2. Síntesis de ácido 4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol-5-il)benzoico

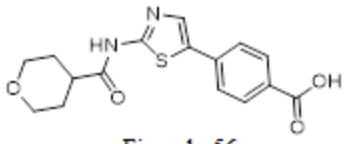
Una solución de 4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)tiazol-5-il)benzoato de etilo (310 mg, 0,908 mmol) y $LiOH.H_2O$ (114 mg, 2,72 mmol) en H_2O (2 ml), MeOH (2 ml) y THF (2 ml) se agitó a 25ºC durante 2 horas.La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso 1 N hasta pH = 3 y se concentró. Luego el residuo se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (HCl al 0,05 % como aditivo) y se trituró con CH_3CN (2 ml), luego se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (34 mg, rendimiento: 26 %)

como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 1,60-1,72 (2H, m), 1,84-1,93 (2H, m), 3,00-3,09 (1H, m), 3,42-3,50 (2H, m), 3,75- 3,87 (2H, m), 7,82 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,99 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,42 (1H, s), 13,12 (1H, brs).

Ejemplo 56

Ácido 4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-carboxamido)tiazol-5-il)benzoico



Ejemplo 56

Paso 1. Síntesis de 4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-carboxamido)tiazol-5-il)benzoato de etilo

A una solución de 4-(2-aminotiazol-5-il)benzoato de etilo (200 mg, 0,805 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TEA (0,3 ml) y cloruro de tetrahidropiran-4-carbonilo (144 mg, 0,966 mmol) y luego la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y elresiduo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 0/1) para proporcionar 4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-carboxamido)tiazol-5-il)benzoato de etilo (330 mg, rendimiento: 79%) como un sólido amarillo.

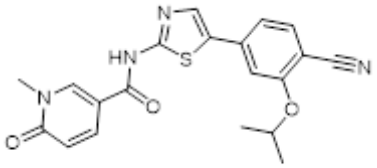
Paso 2. Síntesis de ácido 4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-carboxamido)tiazol-5-il)benzoico

A una solución de 4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-carboxamido)tiazol-5-il)benzoato de etilo (100 mg, 0,277 mmol) en THF (2 ml), MeOH (2 ml) y H_2O (1 ml) se añadió LiOH.H_2O (23 mg, 0,56 mmol) y luego se agitó a 20 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió H_2O (2 ml) y se concentró, después se acidificó con HCl acuoso 1 N hasta pH = 5 y se filtró. El sólido se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (7,4 mg, rendimiento: 8%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,56-1,84 (4H, m), 2,69-2,82 (1H, m), 3,37 (2H, m), 3,86-3,94 (2H, m), 7,46 (2H , d, J = 7,6 Hz), 7,79-7,88 (3H, m), 12,15 (1H, brs).

Ejemplo 60

N-[5-(4-ciano-3-isopropoxi-fenil)tiazol-2-il]-1-metil-6-oxo-piridin-3-carboxamida



Ejemplo 60

Paso 1: Síntesis de 4-[(E)-2-etoxietenil]-2-propan-2-iloxibenzonitrilo

Una mezcla de 4-bromo-2-isopropoxi-benzonitrilo (2,0 g, 8,33 mmol), éster de pinacol del ácido (E)-1-etoxieten-2-borónico (2,47 g, 12,4 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (340 mg, 0,42 mmol) y carbonato de sodio (0,89 ml, 20,8 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) y agua (5 ml) se agitó a 90ºC durante 2 h.La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y luego se concentró.El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (120 g, eluyendo con EtOAc al 0-20 % en hexano durante 30 min) para dar 4-[(E)-2-etoxietenil]-2-propan-2-iloxibenzonitrilo (1,61 g, 83 % de rendimiento) como un aceite viscoso claro. LCMS: RT = 0,84 min; ES-EM $[M+1]^+$: 232,0

Paso 2: Síntesis de 4-(2-amino-1,3-tiazol-5-il)-2-propan-2-iloxibenzonitrilo

Se añadió*N*-bromosuccinimida (1,35 g, 7,61 mmol) a 4-[(E)-2-etoxivinil]-2-isopropoxi-benzonitrilo (1,6 g, 6,92 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (5 ml) a 0ºC y luego se agitó a 0ºC durante 20 min. Se añadió tiourea (579 mg, 7,61 mmol) y la solución se agitó a 80ºC durante 1 h.Luego la solución se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y luego se concentró para dar 4-(2-amino-1,3-tiazol-5-il)-2-propan-2- iloxibenzonitrilo (1,55 g, rendimiento del 86 %) como un sólido de color canela. LCMS: RT = 0,54 min, ES-MS $[M+1]^+$: 260,1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26 – 8,98 (bs, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,97 (sept, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 1,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 6H).

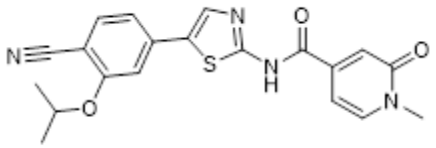
Paso 3: Síntesis de N-[5-(4-ciano-3-isopropoxi-fenil)tiazol-2-il]-1-metil-6-oxo-piridin-3-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-metil-6-oxo-piridin-3-carboxílico (9 mg, 0,06 mmol), 4-(2-aminotiazol-5-il)-2-isopropoxi-benzonitrilo (15 mg, 0,06 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilpropil)-3-etilcarbodiimida (16 mg, 0,09 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (13,3 mg, 0,09 mmol) en DMF (0,5 ml) a 70ºC durante 2 h.La solución se purificó mediante HPLC prep. (MeCN al 5-80 % en NH_4OH (acuoso) al 0,05 % durante 10 min) para dar N-[5-(4-ciano-3-isopropoxi-fenil)tiazol-2-il]-1-metil-6-oxo-piridin-3-carboxamida como vidrio transparente. LCMS: RT = 0,75 min; ES-

MS $[M+1]^+$: 445,0. NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18–8,05 (m, 3H), 8,02 (d, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,35-3,28 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,33 (d, *J* = 5,9 Hz, 6H).

Ejemplo 61

N-(5-(4-ciano-3-isopropoxifenil)tiazol-2-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxamida

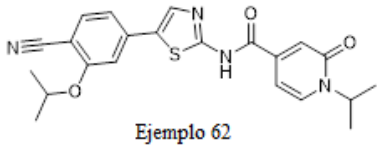


Ejemplo 61

Una mezcla de ácido 1-metil-2-oxopiridin-4-carboxílico (14,2 mg, 0,092 mmol), 4-(2-aminotiazol-5-il)-2-isopropoxi-benzonitrilo (20 mg, 0,08 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilpropil)-3-etilcarbodiimida (22,2 mg, 0,12 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (17,7 mg, 0,12 mmol) en DMF (0,5 ml) se agitó a 90ºC durante 2 h. Las soluciones se purificaron mediante HPLC semiprep. (MeCN al 5-60 % en NH_4OH (acuoso) al 0,05 % durante 10 min) para dar N-[5-(7-ciano-1H-indol-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-1-metil-2-oxopiridin-4-carboxamida (3,1 mg, rendimiento del 10 %) como un vidrio transparente. LCMS: RT = 0,71 min; ES-MS $[M+1]^+$: 376,1.

Ejemplo 62

N-(5-(4-ciano-3-isopropoxifenil)tiazol-2-il)-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxamida

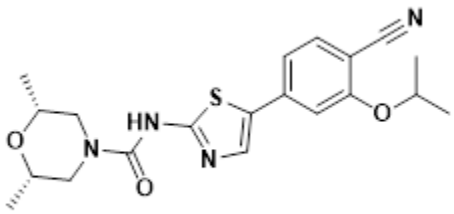


Ejemplo 62

Una mezcla de ácido 2-oxo-1-propan-2-ilpiridin-4-carboxílico (10 mg, 0,06 mmol), 4-(2-aminotiazol-5-il)-2-isopropoxi-benzonitrilo (15 mg, 0,06 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilpropil)-3-etilcarbodiimida (16 mg, 0,09 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (13 mg, 0,09 mmol) en DMF (0,5 ml) a 90ºC durante 1 h.Luego, la solución se purificó mediante HPLC prep. (MeCN al 5-70 % en NH_4OH (acuoso) al 0,05 % durante 10 min) para dar N-[5-(4-ciano-3-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-oxo-1-propan-2-ilpiridin-4-carboxamida (12 mg, rendimiento del 52 %) como un sólido de color canela. LCMS: RT = 0,91 min; ES-MS $[M+1]^+$: 423,3.

Ejemplo 63

(2R,6S)-N-(5-(4-ciano-3-isopropoxifenil)tiazol-2-il)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida



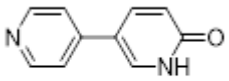
Ejemplo 63

Una mezcla de 4-(2-aminotiazol-5-il)-2-isopropoxi-benzonitrilo (20 mg, 0,08 mmol), cloroformiato de 4-nitrofenilo (19 mg, 0,09 mmol) y piridina (0,01 ml, 0,12 mmol) en MeCN (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió (2R, 5S)-2,6-dimetilmorfolina (35 mg, 0,31 mmol)y las soluciones se agitaron a temperatura ambiente durante 20 min. La solución se purificó mediante HPLC prep. (MeCN al 5 - 70 % en NH_4OH (acuoso) al 0,05 % durante 10 min) para dar (2R,6S)-N-[5-(4-ciano-3-propan-2-iloxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida (10,2 mg, rendimiento 33 %) como un sólido blanco. LCMS: RT = 0,83 min; ES-MS $[M+1]^+$: 401,1, NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,39-11,11 (bs, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,99-4,92 (m, 1H), 4,18 -4,10 (m, 2 H), 3,56-3,48 (m, 2H), 2,56-2,49 (m, 2H), 1,34 (d, *J* = 5,8 Hz, 6H), 1,11 (d, *J* = 5,8 Hz, 6 H).

Intermedios de Fórmula (III)

Intermedio 1

[3,4'-bipiridin]-6(1H)-ona



Intermedio 1

Paso 1. Síntesis de 6-metoxi-3,4'-bipiridina

A una mezcla de ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico (2,00 g, 13,3 mmol), 4-cloropiridina (3,06 g, 20,0 mmol) en DMA (30 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (8,69 g, 26,7 mmol), XPhos (636 mg, 1,33 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (610 mg, 0,667 mmol), luego la mezcla se desgasificó y se purgó con $N_2$3 veces y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas bajo atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se suspendió en CH_3OH (50 ml) y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se diluyó con HO (50 ml), y se extrajo con EtOAc (70 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron

con salmuera (100 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. Luego,el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (del 0% al 40% de EtOAc en PE) para dar 6-metoxi-3,4'-bipiridina (1,80 g, rendimiento: 72%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,01 (3H, s), 6,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,36-7,55 (2H, m), 7,85 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 8,37-8,56 (1H, m), 8,58-8,78 (2H, m).

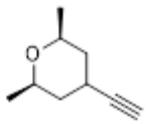
Paso 2. Síntesis de [3,4'-bipiridin]-6(1H)-ona

A una solución de 6-metoxi-3,4'-bipiridina (1,80 g, 9,67 mmol) en EtOH (9 ml) se le añadió HBr (26,8 g, 109 mmol, 33 % en CH_3COOH). La mezcla se agitó a 90 ^{o}C durante 6 horas.La mezcla de reacción se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta pH = 7 y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (120 ml), se secaron con Na_2SO_4anhidro, se filtraron y se concentraron para dar [3,4'-bipiridin]-6(1H)-ona (1,15 g, rendimiento: 69%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ6,47 (1H, *d, J* = 9,6 Hz), 7,53-7,72 (2H, m), 7,93-7,99 (1H, m), 8,00 (1H, s), 8,47-8,61 (2H, m), 12,08 (1H, brs).

Intermedio 2

cis-4-etinil-2,6-dimetiltetrahidro-2H-pirano



Intermedio 2

Paso 1. Síntesis de cis-2,6-dimetiltetrahidro-4H-piran-4-ona

A una solución del compuesto 2,6-dimetil-4H-piran-4-ona (5,00 g, 40,3 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió Pd/C al 10 % (500 mg) en una atmósfera de N_2. La mezcla se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces, después la mezcla se hidrogenó (15 psi) a 25ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con EtOH (10 ml x 2), el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1) para proporcionar cis-2,6-dimetiltetrahidro-4H-piran-4-ona (1,20 g, rendimiento: 23%) como un aceite amarillo.

Paso 2. Síntesis de cis-(Z)-4-(metoximetileno)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-pirano

A una suspensión de $PPh_3CH_2OCH_3Cl$ (2,94 g, 8,58 mmol) en THF (15 ml) se le añadió LDA (3,22 ml, 6,44 mmol, 2 M en THF) gota a gota a 0 °C. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 0,5 horas. Se añadió gota a gota una solución de

cis-2,6-dimetiltetrahidro-4H-piran-4-ona (550 mg, 4,29 mmol) en THF anhidro (5 ml) a la mezcla de reacción anterior a -65 °C. La mezcla se agitó a -65 °C durante 1 hora y luego se dejó agitar a 25 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para proporcionar cis-(Z)-4-(metoximetilen)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-pirano (500 mg, rendimiento: 75%) como aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1,08-1,14 (6H, m), 1,58-1,68 (2H, m), 1,90-1,96 (1H, m), 2,52-2,56 (1H, m), 3,21-3,31 (2H, m), 3,48 (3H, s), 5,91 (1H, s).

Paso 3. Síntesis de cis-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído

Una mezcla de cis-(Z)-4-(metoximetileno)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-pirano (300 mg, 1,92 mmol) en H_2O (0,3 ml) y HCOOH (3 ml) se agitó a 90° C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se basificó con NaOH acuoso 6 N hasta pH = 8, luego se extrajo con DCM (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para proporcionar cis-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (180 mg, rendimiento: 66%) en forma de un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,91-1,01 (2H, m), 1,10-1,15 (6H, m), 1,75-1,83 (2H, m), 2,55-2,65 (1H, m), 3,43 -3,47 (2H, m), 9,53 (1H, s).

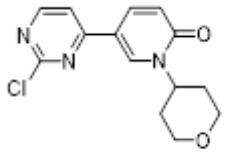
Paso 4. Síntesis de cis-4-etinil-2,6-dimetiltetrahidro-2H-pirano

Una mezcla de cis-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (180 mg, 1,27 mmol), (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dietilo (243 mg, 1,27 mmol) y K_2CO_3 (525 mg, 3,80 mmol) en MeOH (5 ml) se agitó a 25 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para proporcionar cis-4-etinil-2,6-dimetiltetrahidro-2H-pirano (85 mg, rendimiento: 49%) como aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94-0,96 (2H, m), 1,02-1,08 (6H, m), 1,75-1,79 (2H, m), 2,53-2,57 (1H, m), 2,85 -3,00 (1H, m), 3,38-3,43 (2H, m).

Intermedio 3

5-(2-cloropirimidin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2(1H)-ona



Intermedio 3

Paso 1. Síntesis de 4-metil-N'-(tetrahidro-4H-piran-4-iliden)bencenosulfonhidrazida

A una solución del compuesto 4-metilbencenosulfonhidrazida (13,0 g, 69,8 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió tetrahidropiran-4-ona (7,69 g, 76,8 mmol). La mezcla se agitó a 25ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y elresiduo se trituró con PE/EtOAc (60 ml, 1/1) para dar 4-metil-N'-(tetrahidro-4H-piran-4-iliden)bencenosulfonhidrazida (15,5 g, rendimiento: 83%) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,20 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,35-2,43 (5H, m), 3,57-3,68 (4H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,0 Hz), 10,29 (1H, brs).

Paso 2. Síntesis de 5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2(1H)-ona

Una mezcla de 5-bromo-1H-piridin-2-ona (5,00 g, 28,7 mmol), compuesto 4-metil-N'-(tetrahidro-4H-piran-4-iliden)bencenosulfonhidrazida (15,4 g, 57,5 mmol), $Cu(acac)_2$ (1,50 g, 5,75 mmol) y Cs_2CO_3 (18,7 g, 57,5 mmol) en dioxano (100 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, luego la mezcla se agitó a 110 °C durante 16 horas bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y elresiduo se diluyó con H_2O (150 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (0% a 53% EtOAc en PE) para dar 5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2(1H)-ona (2,00 g. rendimiento: 27%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,77-1,95 (4H, m), 3,53-3,67 (2H, m), 4,07-4,19 (2H, m), 5,04-5,21 (1H, m), 6,53 (1H , d, J = 10,0 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 9,6, 2,8 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Paso 3. Síntesis de 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona

Una mezcla de 5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2(1H)-ona (800 mg, 3,10 mmol), Bis-Pin (1,57 g, 6,20 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (454 mg, 0,620 mmol) y KOAc (913 mg, 9,30 mmol) en dioxano (15 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, después la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas en atmósfera de N_2. reacción se suspendió en dioxano (50 ml) y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (0% a 35% EtOAc

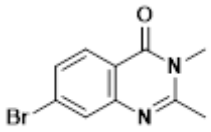
en PE) para dar 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5-(4,4,5,5- tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (550 mg, rendimiento: 58%) como una goma amarilla.

Paso 4. Síntesis de 5-(2-cloropirimidin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2(1H)-ona

Una mezcla de 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (550 mg, 1,80 mmol), 4-bromo-2-cloro-pirimidina (349 mg, 1,80 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (132 mg, 0,180 mmol) y Na_2CO_3 (382 mg, 3,60 mmol) en dioxano (10 ml) y H_2O (1 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con DCM (70 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (0 % a 90 % de EtOAc en PE) para dar 5-(2-cloropirimidin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2(1H)-ona (180 mg, rendimiento: 31%) como un sólido amarillo.

Intermedio 4

7-bromo-2,3-dimetilquinazolin-4(3*H*)-ona



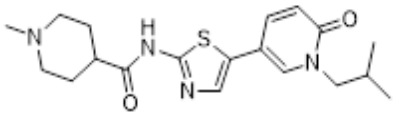
Intermedio 4

A una solución de 7-bromo-2-metilquinazolin-4(3*H*)-ona (350 mg, 1,46 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (720 mg, 2,2 mmol) y seguido de MeI (182 µl, 2,93 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con $CHCl_3$/IPA (3:1) 3 veces. Lo orgánico se combinó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar 7-bromo-2,3-dimetilquinazolin-4(*3H*)-ona bruta (370,2 mg, 99%). El bruto se utilizó directamente en el siguiente paso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,57 (s, 3H); LCMS: RT = 0,58 min, ES-MS $[M+H]^+$ = 255,1.

Compuestos de Fórmula (III)

Ejemplo 1

N-(5-(1-isobutil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)tiazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida



Ejemplo 1

Paso 1. Síntesis de 1-isobutil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona

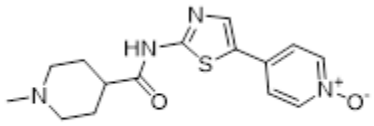
Una mezcla de 5-bromo-1-isobutilpiridin-2(1H)-ona (500 mg, 2,17 mmol), Bis-Pin (662 mg, 2,61 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (159 mg, 0,217 mmol) y KOAc (640 mg, 6,52 mmol) en dioxano (10 ml) y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2.La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 20 g , eluyente degradiente de acetato de etilo/éter de petróleo al 0~40 %@ 30 ml/min) para dar 1-isobutil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (1,20 g, rendimiento: 72%) como un aceite amarillo.

Paso 2. Síntesis de N-(5-(1-isobutil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)tiazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida

Una mezcla de N-(5-bromotiazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida (220 mg, 0,723 mmol), 1-isobutil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3 ,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (401 mg, 1,45 mmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (47 mg, 0,072 mmol) y Na_2CO_3 (230 mg, 2,17 mmol) en dioxano (4 ml) y H_2O (1 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (Método C; FA al 0,225 % como aditivo) y se liofilizó para dar el compuesto del título (100 mg, rendimiento: 32 %, sal de FA) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0,98 (6H, d, J = 7,2 Hz), 2,00-2,30 (5H, m), 2,75-2,85 (4H, m), 2,95-3,05 (2H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,85-3,90 (2H, m), 6,63 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,59 (1H, s), 7,80 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz) , 7,88 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,50 (1H, s).

Ejemplo 2

1-óxido de 4-(2-(1-metilpiperidin-4-carboxamido)tiazol-5-il)piridina

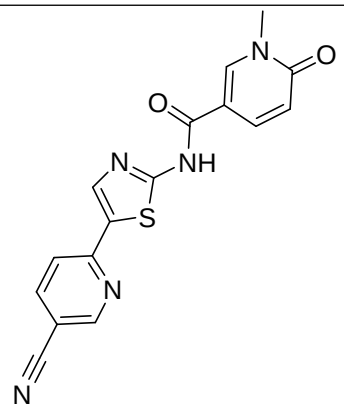


Ejemplo 2

Una mezcla de 1-metil-N-(tiazol-2-il)piperidin-4-carboxamida (100 mg, 0,444 mmol), 4-bromo-1-oxido-piridin-1-io (85 mg, 0,49 mmol), t-Bu_3PHBF_4 (26 mg, 0,089 mmol), $Pd(OAc)_2$ (10 mg, 0,044 mmol) y Cs_2CO_3 (289 mg, 0,888 mmol) en DMF (2 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 por 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (15 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (FA al 0,225 % como aditivo), luego se liofilizó para dar el compuesto del título (11,22 mg, rendimiento: 8 %, sal de FA) como un sólido amarillo.

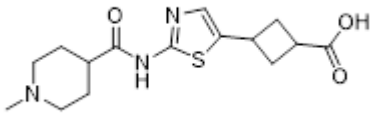
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) *δ*1,59-1,71 (2H, m), 1,76-1,83 (2H, m), 1,86-1,97 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,43-2,48 (1H, m), 2,80-2,86 (2H, m), 7,60-7,66 (2H, m), 8,07 (1H, s), 8,12-8,24 (2H, m), 12,34 (1H, s).

El siguiente compuesto se sintetizó de forma análoga al **Ejemplo 2**

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	^{1}H NMR (400MHz)
6		N-(5-(5-cianopiridin-2-il)tiazol-2-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	DMSO-d_6; *δ* 3,53 (3H, s), 6,42 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 7,19 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,98 (1H, dd, *J* = 9,2, 1,6 Hz), 8,03 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,49 (1H, s), 8,61-8,74 (2H, m), 9,11 (1H, s).

Ejemplo 3

Ácido 3-(2-(1-metilpiperidin-4-carboxamido)tiazol-5-il)ciclobutan-1-carboxílico



Ejemplo 3

Paso 1. Síntesis de 3-(2-((terc-butoxicarbonil)(4-metoxibencil)amino)tiazol-5-il)-3-hidroxiciclobutan-1-carboxilato de etilo

A una solución de (5-bromotiazol-2-il)(4-metoxibencil)carbamato de terc-butilo (500 mg, 1,25 mmol) en THF anhidro (7 ml) se le añadió n-BuLi (0,60 ml, 1,50 mmol, 2,5 M en hexano) gota a gota a -78ºC bajo una atmósfera de N_2, la mezcla se agitó a -78ºC durante 0,5 horas. Se añadió gota a gota una solución de 3-oxociclobutan-1-carboxilato de etilo (267 mg, 1,88 mmol) en THF (3 ml) a la mezcla de reacción a -78 °C, la mezcla se agitó a -78 °C durante otras 2,5 horas bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado acuoso (10 ml) y se diluyó con H_2O (30 ml), se extrajo con EtOAc (40 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo al 30~35 %/éter de petróleo @ 30 ml/min) para dar 3-(2-((terc- butoxicarbonil)(4-metoxibencil)amino)tiazol-5-il)-3-hidroxiciclobutan-1-carboxilato (420 mg, rendimiento: 70%) como goma de color amarillo claro.

Paso 2. Síntesis de 3-(2-aminotiazol-5-il)ciclobutan-1-carboxilato de etilo

Una solución de 3-(2-((terc-butoxicarbonil)(4-metoxibencil)amino)tiazol-5-il)-3-hidroxiciclobutan-1-carboxilato (420 mg, 0,908 mmol), Et_3SiH (4 ml) y TFA (4 ml) en DCM (4 ml) se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en TFA (8 ml), luego se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y se basificó con NaOH acuoso 2 N hasta pH = 12 y se extrajo con DCM/MeOH (30 ml x 3, 10/1). La capa orgánica combinada se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 4 g, eluyente de ~5 % de gradiente de MeOH/DCM @ 25 ml/min) para dar 3-(2-aminotiazol-5-il)ciclobutan-1-carboxilato de etilo (125 mg, rendimiento: 61%) como un sólido amarillo claro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14-1,22 (3H, m), 2,04-2,17 (1H, m), 2,17-2,30 (1H, m), 2,45-2,48 (1H, m), 2,51-2,56 (1H, m), 2,99-3,16 (1H, m), 3,36-3,65 (1H, m), 3,99-4,14 (2H, m), 6,60-6,79 (3H, m).

Paso 3. Síntesis de 3-(2-(1-metilpiperidin-4-carboxamido)tiazol-5-il)ciclobutan-1-carboxilato de etilo

A una solución de 3-(2-aminotiazol-5-il)ciclobutan-1-carboxilato de etilo (65 mg, 0,29 mmol), ácido 1-metilpiperidin-4-carboxílico (206 mg, 1,44 mmol) y Et_3N (145 mg, 1,44 mmol) en piridina (3 ml) se añadió EDCI (275 mg, 1,44 mmol), la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 4 g, eluyente de ~7 % de gradiente de MeOH/DCM @ 25 ml/min) para dar 3-(2- (1-metilpiperidin-4-carboxamido)tiazol-5-il)ciclobutan-1-carboxilato (55 mg, rendimiento: 55%) como un sólido amarillo claro.

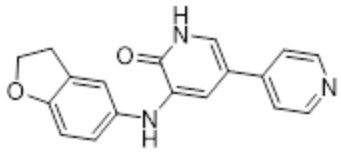
Paso 4. Síntesis de ácido 3-(2-(1-metilpiperidin-4-carboxamido)tiazol-5-il)ciclobutan-1-carboxílico

Una solución de 3-(2-(1-metilpiperidin-4-carboxamido)tiazol-5-il)ciclobutan-1-carboxilato de etilo (50 mg, 0,14 mmol) y $LiOH.H_2O$ (12 mg, 0,28 mmol) en THF (1 ml), MeOH (1 ml) y H_2O (1 ml) se agitó a 25ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se acidificó con FA hasta pH = 4, luego se purificó mediante HPLC prep. (0,225 % de FA como aditivo) y se liofilizó para dar el compuesto del título (12 mg, rendimiento: 22 %, sal de FA, trans/cis = 2/1) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, -d_6) δ1,59-1,69 (2H, m), 1,71-1,80 (2H, m), 1,86-1,97 (2H, m), 2,16-2,34 (5H, m), 2,36 -2,44 (1H, m), 2,55-2,62 (2H, m), 2,77-2,88 (2H, m), 2,99-3,14 (1H, m), 3,56-3,76 (1H, m), 7,15-7,23 (1H, m), 11,94 (1H, brs).

Ejemplo 4

5-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)amino)-[3,4'-bipiridin]-6(1H)-ona



Ejemplo 4

Paso 1. Síntesis de 6-metoxi-[3,4'-bipiridin]-5-amina

Una mezcla de 5-bromo-2-metoxipiridin-3-amina (1,50 g, 7,39 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (1,09 g, 8,87 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (338 mg, 0,369 mmol), XPhos (704 mg, 1,48 mmol) y K_3PO_4 (4,70 g, 22,2 mmol) en n-BuOH (20 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. Luego la

mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 3 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante columna ultrarrápida (SiO_2, EtOAc del 0 % al 100 % en PE) para dar 6-metoxi-[3,4'-bipiridin]-5-amina (800 mg, rendimiento: 54 %) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 3,96 (2H, s), 4,07 (3H, s), 7,14 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,40-7,50 (2H, m), 7,89 (1H, d , *J* = 2,0 Hz), 8,59-8,70 (2H, m).

Paso 2. Síntesis de N-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-metoxi-[3,4'-bipiridin]-5-amina

Una mezcla de 6-metoxi-[3,4'-bipiridin]-5-amina (500 mg, 2,48 mmol), 5-bromo-2,3-dihidrobenzofurano (495 mg, 2,48 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (228 mg, 0,248 mmol), BINAP (309 mg, 0,497 mmol) y Cs_2CO_3 (1,62 g, 4,97 mmol) en tolueno anhidro (10 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 12 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó mediante columna ultrarrápida (SiO_2, EtOAc del 0 % al 60 % en PE) para dar N-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-metoxi-[3,4'-bipiridin]- 5-amina (450 mg, rendimiento: 57%) como un sólido amarillo.

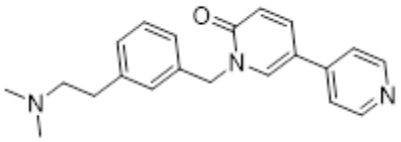
Paso 3. Síntesis de 5-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)amino)-[3,4'-bipiridin]-6(1H)-ona

A una mezcla de N-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-metoxi-[3,4'-bipiridin]-5-amina (350 mg, 1,10 mmol) en EtOH (3 ml) se le añadió 33 % HBr/AcOH (3 ml) a 25 °C para una porción. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta pH = 8 y se extrajo con EtOAc (15 ml x5). La capa orgánica combinada se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC prep. (NH_3H_2O al 0,04 % + NH_4HCO_3 10 mM como aditivo) y se liofilizó para dar el compuesto del título (8 mg, rendimiento: 2 %) como un sólido blanquecino.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 3,19 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), 4,52 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), 6,74 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,02- 7,11 (2H, m), 7,21 (1H, s), 7,34 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,46-7,55 (3H, m), 8,45-8,57 (2H, m), 12,03 (1H, brs).

Ejemplo 5

1-(3-(2-(dimetilamino)etil)bencil)-[3,4'-bipiridin]-6(1H)-ona



Ejemplo 5

Paso 1. Síntesis de (3-(2-aminoetil)fenil)metanol

A una suspensión de $LiAlH_4$ (1,43 g, 37,7 mmol) en THF (30 ml) se le añadió $AlCl_3$ (5,02 g, 37,7 mmol) a 0 °C, luego una solución de 3-(cianometil)benzoato de metilo (3,00 g, 17,1 mmol) en Et_2O (40 ml) a la mezcla a 0 °C y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (1,5 ml) y NaOH acuoso 1 N (1,5 ml), luego se suspendió en CH_3OH (20 ml) y se filtró. El filtrado se concentró para dar (3-(2-aminoetil)fenil)metanol (4,00 g, bruto) como una goma amarilla.

Paso 2. Síntesis de (3-(2-(dimetilamino)etil)fenil)metanol

A una solución de (3-(2-aminoetil)fenil)metanol (1,00 g, 6,61 mmol) en HCOOH (3,18 g, 66,1 mmol) se le añadió HCHO acuoso al 37 % (5,37 g, 66,1 mmol) lentamente a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 80ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se basificó con NaOH acuoso al 50% hasta pH = 11 y se extrajo con EtOAc (50 ml x3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (80 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar (3-(2-(dimetilamino)etil)fenil)metanol (200 mg, rendimiento: 17%) como goma amarilla.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ 2,18 (6H, s), 2,38-2,48 (2H, m), 2,63-2,75 (2H, m), 4,40-4,53 (2H, m), 5,10-5,19 (1H, m), 7,08 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 7,12 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,16 (1H, s), 7,19-7,25 (1H, m).

Paso 3. Síntesis de 2-(3-(clorometil)fenil)-N,N-dimetiletan-1-amina

A una solución de (3-(2-(dimetilamino)etil)fenil)metanol (135 mg, 0,753 mmol) en tolueno (2 ml) se le añadió $SOCl_2$ (246 mg, 2,07 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar 2-(3-(clorometil)fenil)-N,N-dimetiletan-1-amina (130 mg, rendimiento: 74%) como un sólido amarillo.

Paso 4. Síntesis de 1-(3-(2-(dimetilamino)etil)bencil)-[3,4'-bipiridin]-6(1H)-ona

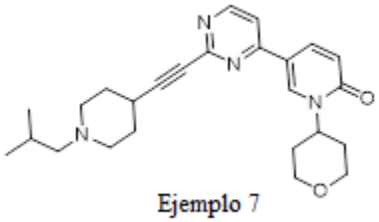
A una solución de 2-(3-(clorometil)fenil)-N,N-dimetiletan-1-amina (64 mg, 0,37 mmol) en DMF (2 ml) se añadió K_2CO_3 (205 mg, 1,48 mmol) a 25 ºC. La mezcla se agitó a 25ºC durante 0,5 horas. Luego se añadió Int-1 (130 mg, 0,555 mmol) a la mezcla y se agitó a 80 °C durante 11,5

horas. La mezcla se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con se extrajo con EtOAc (20 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC prep. ($NH_3.H_2O$ al 0,05 % como aditivo) y se liofilizó, luego se purificó adicionalmente mediante TLC prep. (SiO_2, DCM/MeOH = 5/1) para proporcionar el compuesto del título (2,41 mg, rendimiento: 2%) como goma amarilla.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 2,21 (6H, s), 2,43-2,53 (2H, m), 2,63-2,74 (2H, m), 5,17 (2H, s), 6,61 (1H , d, *J* = 9,6 Hz), 7,06-7,14 (2H, m), 7,15-7,23 (2H, m), 7,44-7,65 (2H, m), 7,90 (1H, dd, *J* = 9,6, 2,8 Hz), 8,23 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,37-8,52 (2H, m).

Ejemplo 7

5-(2-((1-isobutilpiperidin-4-il)etinil)pirimidin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2(1H)-ona



Ejemplo 7

Paso 1. Síntesis de 4-((4-(6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-2-il)etinil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del compuesto Int-3 (180 mg, 0,617 mmol), 4-etinilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (258 mg, 1,23 mmol), $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ (16 mg, 0,062 mmol), X-Phos (59 mg, 0,12 mmol) y Cs_2CO_3 (603 mg, 1,85 mmol) en CH_3CN (5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas bajo atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (0% a 90% EtOAc en PE) para dar 4-((4-(6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4)-il)-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-2-il)etinil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (125 mg, rendimiento: 37%) como una goma amarilla.

Paso 2. Síntesis de 5-(2-(piperidin-4-iletinil)pirimidin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2(1H)-ona

A una solución de 4-((4-(6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridin-3-il)pirimidin-2-il)etinil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,215 mmol) en DCM (4 ml) se añadió TFA

(2 ml). La mezcla se agitó a 25ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para dar 5-(2-(piperidin-4-iletinil)pirimidin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2(1H)-ona (80 mg , bruto, sal de TFA) como una goma amarilla.

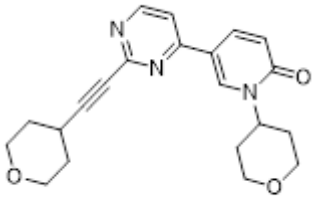
Paso 3. Síntesis de 5-(2-((1-isobutilpiperidin-4-iletinil)pirimidin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2(1H)-ona

A una solución de 5-(2-(piperidin-4-iletinil)pirimidin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2(1H)-ona (80 mg, bruto, sal de TFA) en MeOH (3 ml) se añadió DIPEA (28 mg, 0,22 mmol). La mezcla se agitó a 25ºC durante 0,5 horas. Luego se añadieron a la mezcla HOAc (13 mg, 0,22 mmol) y 2-metilpropanal (79 mg, 1,1 mmol) y se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Luego se añadió $NaBH_3CN$ (41 mg, 0,66 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora más. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC prep. (NH_4HCO_3 al 0,05 % como aditivo), luego se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (24,16 mg, rendimiento: 21 %) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ0,86 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,61-1,70(2H, m), 1,71-1,80 (3H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 2,00-2,05 (2H, m), 2,06-2,18 (4H, m), 2,65-2,72 (3H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,96-4,09 (2H, m), 4,88-5,05 (1H, m), 6,58 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,19 (1H, dd, J = 9,6, 2,4 Hz), 8,60 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,71 (1H, d, J = 5,6 Hz).

Ejemplo 8

1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona



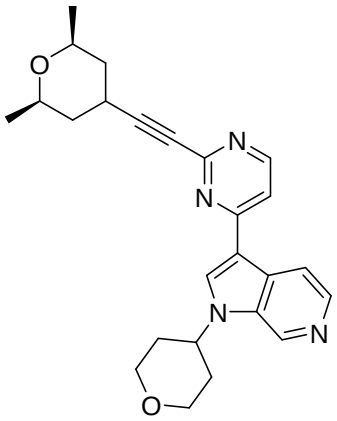
Ejemplo 8

Una mezcla del compuesto Int-3 (120 mg, 0,411 mmol), $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ (11 mg, 0,041 mmol), Cs_2CO_3 (402 mg, 1,23 mmol) y X- Phos (39 mg , 0,082 mmol) en CH_3CN (4 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, luego se añadió 4-etiniltetrahidropirano (91 mg, 0,82 mmol) a la mezcla en una atmósfera de N_2 y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (0% a 100% EtOAc en PE), luego se purificó adicionalmente mediante HPLC prep.

(0,05% NH_4HCO_3 como aditivo) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (41,75 mg, rendimiento: 22%) como un sólido blanco.

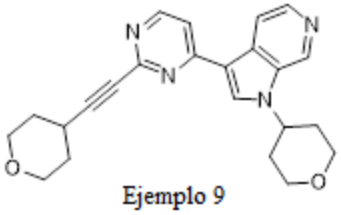
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1,60-1,71 (2H, m), 1,71-1,80 (2H, m), 1,83-1,95 (2H, m), 2,03-2,17 (2H, m), 2,89 -3,08 (1H, m), 3,42-3,55 (4H, m), 3,77-3,88 (2H, m), 3,98-4,07 (2H, m), 4,91-5,03 (1H, m), 6,58 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 8,07 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 8,20 (1H, dd, *J* = 9,6, 2,4 Hz), 8,61 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,72 (1H, d, *J* = 5,2 Hz).

El siguiente compuesto se sintetizó de forma análoga al **Ejemplo 8**

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	^{1}H NMR (400MHz)
10		3-(2-(((2R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)pirimidin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina	DMSO-d_6; δ 1,13 (6H, d, *J* = 6,0 Hz), 1,20-1,26 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,01-2,15 (4H, m), 2,88-2,98 (1H, m), 3,48 -3,52 (2H, m), 3,58-3,64 (2H, m), 4,00-4,06 (2H, m), 4,86-4,97 (1H, m), 7,89 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 8,34 (2H , s), 8,62 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 8,81 (1H, s), 9,12 (1H, s).

Ejemplo 9

1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina



Ejemplo 9

Paso 1. Síntesis de 3-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina

A una solución de 3-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (1,00 g, 5,08 mmol), tetrahidropiran-4-ol (1,04 g, 10,2 mmol) y PPh_3 (2,66 g, 10,2 mmol) en THF (10 ml) se añadió DIAD (2,05 g, 10,2 mmol) a 0 °C, después la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La

mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua (20 mL), luego se extrajo con EtOAc (30 mL x3). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 10/1) para proporcionar 3-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (360 mg, rendimiento: 25%) como un sólido blanquecino.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,92-2,10 (4H, m), 3,52-3,60 (2H, m), 3,95-4,05 (2H, m), 4,81-4,91 (1H, m), 7,40 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,04 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 8,23 (1H, dd, *J* = 5,2, 1,6 Hz), 9,06 (1H, s).

Paso 2. Síntesis de 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina

Una mezcla de 3-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (260 mg, 0,925 mmol), Bis-Pin (282 mg, 1,11 mmol), KOAc (182 mg, 1,85 mmol), $Pd(OAc)_2$ (21 mg, 0,09 mmol) y PCy_3 (52 mg, 0,19 mmol) en dioxano (3 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, luego la mezcla se agitó a 90ºC durante 14 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó la mezcla con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x3). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 10/1) para proporcionar 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (240 mg, rendimiento: 79%) como un aceite marrón.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,30 (12H, s), 1,72-1,82 (2H, m), 2,02-2,13 (2H, m), 3,55-3,62 (2H, m), 4,00-4,06 (2H, m), 4,75-4,84 (1H, m), 7,71 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 8,02 (1H, s), 8,19 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 9,00 (1H, s).

Paso 3. Síntesis de 3-(2-cloropirimidin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina

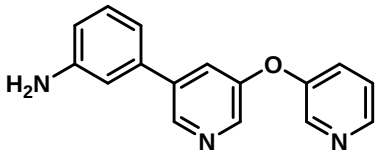
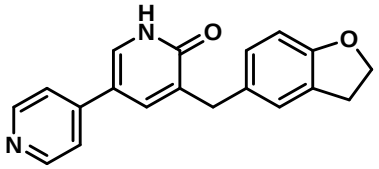
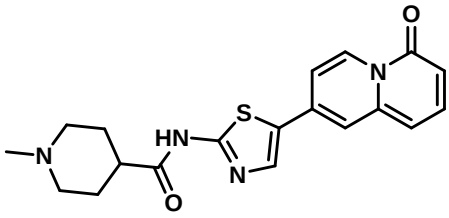
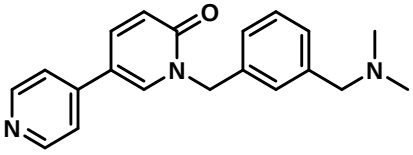
Una mezcla de 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (180 mg, 0,548 mmol), 4-bromo-2-cloropirimidina (88 mg, 0,46 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (33 mg, 0,05 mmol) y Na_2CO_3 (97 mg, 0,91 mmol) en dioxano (2 ml) y H_2O (0,3 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 0/1) para proporcionar 3-(2-cloropirimidin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il) -1H-pirrolo[2,3-c]piridina (140 mg, rendimiento: 75%) como goma marrón.

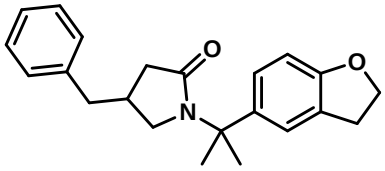
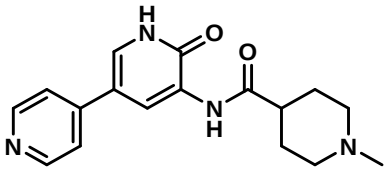
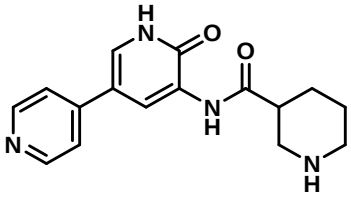
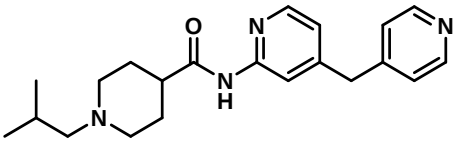
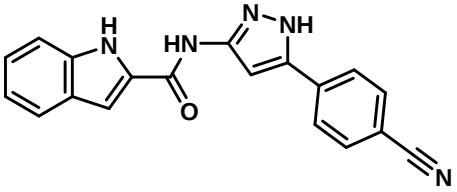
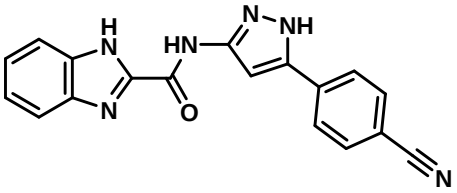
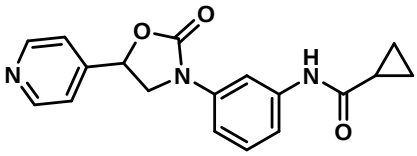
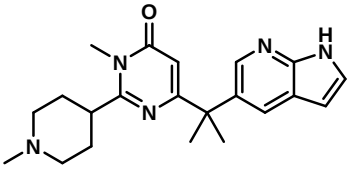
Paso 4. Síntesis de 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)pirimidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina

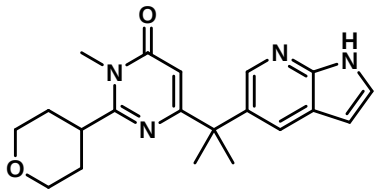
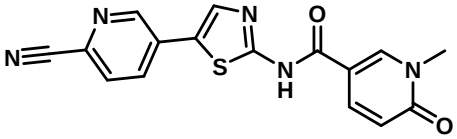
Una mezcla de 3-(2-cloropirimidin-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (100 mg, 0,318 mmol), 4- etiniltetrahidro-2H-pirano (70 mg, 0,64 mmol), $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ (8 mg, 0,03 mmol), XPhos (30 mg, 0,06 mmol) y Cs_2CO_3 (311 mg, 0,953 mmol) en CH_3CN (2 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla se concentró yel residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 10/1), luego se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (FA al 0,225 % como aditivo) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (3,53 mg, rendimiento: 3%) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) *δ*1,63-1,74 (2H, m), 1,87-1,96 (2H, m), 2,03-2,15 (4H, m), 2,97-3,05 (1H, m), 3,46 -3,51 (2H, m), 3,58-3,64 (2H, m), 3,82-3,88 (2H, m), 4,00-4,05 (2H, m), 4,90-5,00 (1H, m), 7,91 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 8,30-8,38 (2H, m), 8,63 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 8,83 (1H, s), 9,13 (1H, s).

Los ejemplos 11-24 se prepararon de manera análoga a los ejemplos descritos anteriormente.

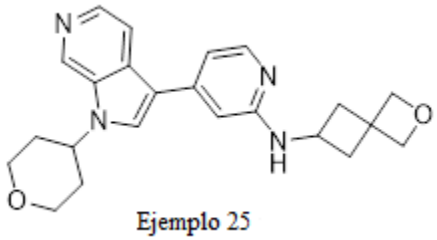
Ejemplo n.º	Estructura
11	
12	
13	
14	

15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	

23	
24	

Ejemplo 25

N-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)piridin-2-amina



Ejemplo 25

Paso 1: Síntesis de ácido (1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)borónico

A una solución de 3-bromo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina (800 mg, 2,85 mmol) en THF (19 ml) a -78 °C se añadió nBuLi (2,5 M en hexanos, 1,71 ml, 4,27 mmol). Después de 10 minutos a -78 °C, se añadió gota a gota borato de triisopropilo (0,98 ml, 4,27 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora. Se añadió HCl acuoso 2 *N* y la mezcla se agitó durante 2 horas. La solución se llevó a pH=8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) y $CHCl_3$:IPA (2x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar 527 mg (75%) de ácido (1-(Tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il)borónico como un aceite amarillo, que se usó sin purificación adicional. LCMS: RT = 0,40 min; ES-MS $[M+1]^+$:247,3.

Paso 2: Síntesis de 4-bromo-N-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-amina

A una solución de 4-bromo-2-fluoropiridina (100 mg, 0,57 mmol) y clorhidrato de 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-amina (128 mg, 0,85 mmol) en DMSO (1,1 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (931 mg, 2,84 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. Después de enfriarse a

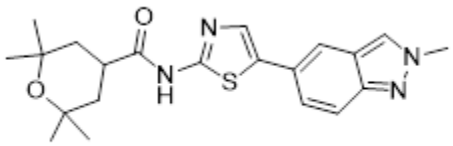
temperatura ambiente, se añadió agua (10 ml) y la reacción se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar 101,6 mg (66 %) de 4-Bromo-*N*-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6- il)piridin-2-amina como un aceite marrón, que se utilizó sin purificación adicional. LCMS: RT = 0,69 min; ES-EM $[M+1]^+$: 269,1/271,1.

Paso 3: síntesis de N-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)piridin-2-amina

Una solución de ácido (1-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il)borónico (35 mg, 0,1 mmol),4-bromo-*N*-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-amina (27 mg, 0,1 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (7 mg, 0,01 mmol) y Na_2CO_3 (32 mg, 0,3 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,1 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3x. La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 2 horas. Se añadió agua (2 ml) y la reacción se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se disolvió en DMSO (2 ml) y se purificó mediante HPLC prep. (CH_3CN al 20-50 %/NH_4OH acuoso al 0,05 % durante 10 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para dar 5,8 mg (15%) de*N*-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il)piridin-2-amina comoun sólido blanco. LCMS: RT= 0,65 min; ES-MS $[M+1]^+$: 391,5; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,08 (d,*J*= 1,0 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (d,*J*= 5,6 Hz, 1H), 7,95 (d,*J*= 5,4 Hz, 1H), 7,85 (dd,*J*= 5,6, 1,1 Hz, 1H), 6,88 (dd,*J*= 5,4, 1,5 Hz, 1H), 6,79 (d,*J*= 1,4 Hz, 1H), 6,68 (d,*J*= 7,0 Hz, 1H), 4,87 (tt,*J*= 11,8, 4,2 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,17 – 4,07 (m, 1H), 4,03 (dd,*J*= 11,5, 4,3 Hz, 2H), 3,65 – 3,55 (m, 2H), 2,64 (ddd,*J*= 10,1, 7,6, 3,0 Hz, 2H), 2,20 – 1,91 (m, 6H).

Ejemplo 26

2,2,6,6-tetrametil-N-(5-(2-metil-2H-indazol-5-il)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



Ejemplo 26

Paso 1: Síntesis de (E)-5-(2-etoxivinil)-2-metil-2H-indazol

A un vial para microondas (20 ml) se le añadió 5-bromo-2-metil-*2H*-indazol (0,70 g, 3,32 mmol),

(*E*)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (854 mg, 4,31 mmol), Na_2CO_3 (1,07 g, 9,95 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (243 mg, 0,33 mmol) seguido de 1,4-dioxano (10 ml) y agua (3 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno 3 veces. La reacción se calentó a 90˚C. Después de 16 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el bruto. El bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0-100% EtOAc/hexanos) para dar (*E*)-5-(2-etoxivinil)-2-metil-*2H*-indazol (533 mg, 80%). LCMS, RT = 0,56 min, ES-MS $[M+H]^+$ = 203,1.

Paso 2: Síntesis de 5-(2-metil-2H-indazol-5-il)tiazol-2-amina

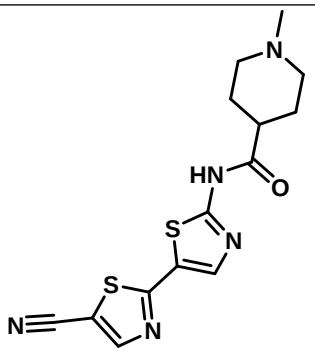
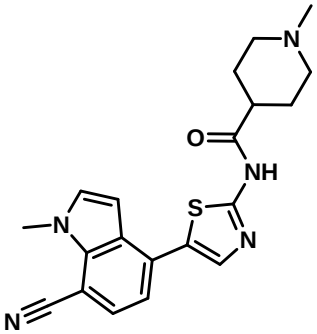
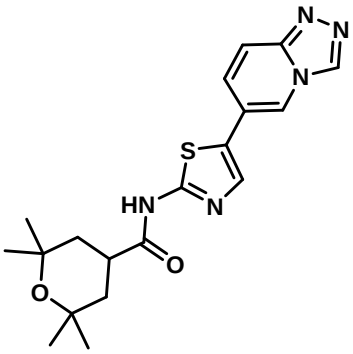
A una solución de (*E*)-5-(2-etoxivinil)-2-metil-*2H*-indazol (539 mg, 2,66 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (10 ml) y agua (10 mL) se añadió *N*-bromosuccinimida (521 mg, 2,93 mmol) a 0 ºC. Después de agitar 30 min a 0 ºC, se añadió tiourea (223 mg, 2,93 mmol). Luego se calentó la reacción a 100 ºC. Después de 1 h, se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se concentró. El residuo obtenido se diluyó con $NaHCO_3$ sat. ac. y se extrajo con CH_3Cl/IPA (3:1) 5 veces. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar el bruto. El bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0-10% MeOH/DCM) para dar 5-(2-metil-2*H*-indazol-5-il)tiazol-2-amina (570,6 mg, 93%). LCMS, RT = 0,50 min, ES-MS $[M+H]^+$ = 231,1.

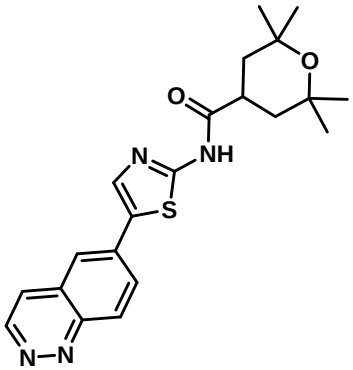
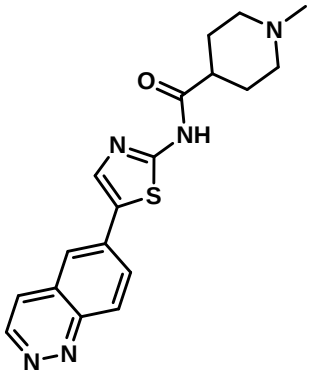
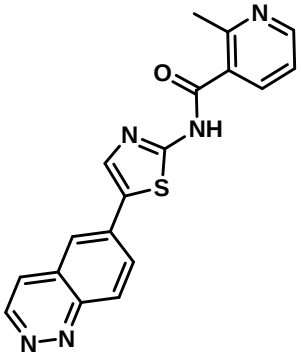
Paso 3: síntesis de 2,2,6,6-tetrametil-N-(5-(2-metil-2H-indazol-5-il)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

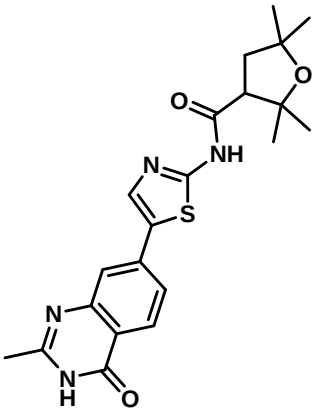
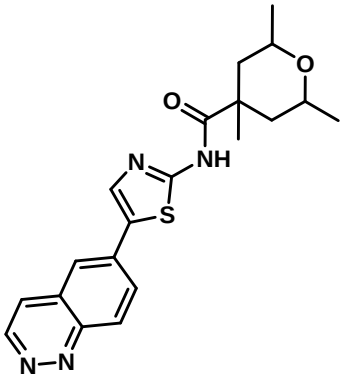
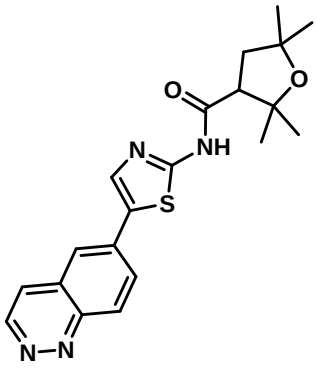
A una mezcla de5-(2-metil-2*H*-indazol-5-il)tiazol-2-amina (15 mg, 0,065 mmol), ácido 2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-*2H*-piran-4-carboxílico (18 mg, 0,098 mmol), EDCI (25 mg, 0,13 mmol), HOBt (20 mg, 0,13 mmol), DMAP (8 mg, 0,065 mmol) y *N, N*-diisopropiletilaminae (34 µL, 0,20 mmol) se añadió DMF (1 ml). Luego se calentó la reacción a 70ºC. Luego de 16 h, la reacción se diluyó con DMSO (1 ml) y se filtró a través de un filtro de jeringa para dar el bruto. El producto bruto se purificó usando HPLC prep. (5-95 % de ACN/0,1 % de TFA acuoso durante 10 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se basificaron con $NaHCO_3$ sat. luego se extrajeron con cloroformo/IPA 3:1 (3x). Los compuestos orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases y los disolventes se concentraron para dar 2,2,6,6-tetrametil-*N*-(5-(2-metil-2*H*-indazol-5-il)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida (10,1 mg, 39%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,34 (s, 1H), 7,85 (dd, *J* = 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H),

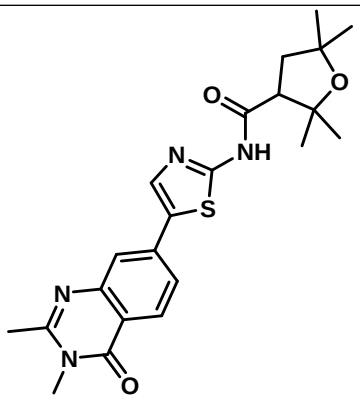
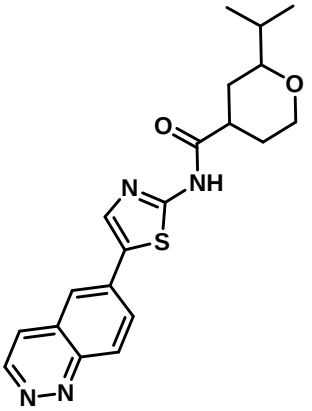
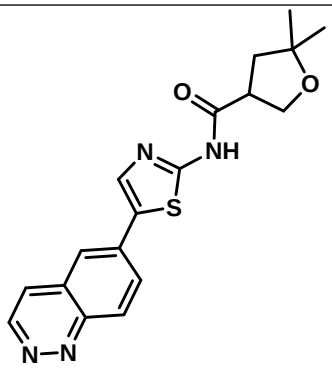
7,65 – 7,60 (m, 1H), 7,55 (dd , *J* = 9,0, 1,7 Hz, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,12 (tt, *J* = 12,6, 3,3 Hz, 1H), 1,72 (dd, *J* = 13,0, 3,2 Hz, 2H), 1,38 (t, *J* = 12,7 Hz, 2H), 1,24 (s, 6H), 1,14 (s, 6H); LCMS, RT = 0,73 min, ES-MS $[M+H]^+$ = 399,1.

El siguiente compuesto se sintetizó de forma análoga al **Ejemplo 26**

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre	^{1}H NMR (400MHz); ES-MS
27		N-[5-(5-cianotiazol-2-il)tiazol-2-il]-1-metil-piperidin-4-carboxamida	ES-EM $[M+1]^+$: 333,9
28		N-[5-(7-ciano-1-metil-indol-4-il)tiazol-2-il]-1-metil-piperidin-4-carboxamida	ES-MS $[M+1]^+$: 380,2
29		*N*-(5-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)tiazol-2-il)-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2*H*-piran-4 -carboxamida	DMSO; δ 9,20 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,85 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (dt, *J* = 9,6, 1,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 9,6, 1,7 Hz, 1H), 3,18 – 3,06 (m, 1H), 1,74 (dd, *J* = 13,0, 3,2 Hz, 2H), 1,38 (t, *J* = 12,7 Hz, 2H), 1,24 (s, 6H), 1,14 (s, 6H); ES-MS $[M+H]^+$: 386,2.

30		*N*-(5-(cinolin-6-il)tiazol-2-il)-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida	DMSO; δ 9,34 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,45 (dt, *J* = 9,0, 0,8 Hz, 1H), 8,34 (dd, *J* = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,23 – 8,18 (m, 2H), 3,15 (tt, *J* = 12,5, 3,3 Hz, 1H), 1,75 (dd, *J* = 13,0, 3,2 Hz, 2H), 1,39 (t, *J* = 12,7 Hz, 2H), 1,24 (s , 6H), 1,15 (s, 6H); ES-MS $[M+H]^+$: 397,1.
31		*N*-(5-(cinolin-6-il)tiazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida	DMSO; δ 9,33 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,34 – 8,30 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 – 8,13 (m, 2H), 2,87 – 2,76 (m, 2H), 2,48 – 2,40 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,93 – 1,76 (m, 4H), 1,73 – 1,59 (m, 2H); ES-MS $[M+H]^+$: 354,1.
32		*N*-(5-(cinolin-6-il)tiazol-2-il)-2-metilnicotinamida	DMSO; δ 9,34 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,58 (dd, *J* = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,38 (dd, *J* = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 6,0, 0,9 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H);

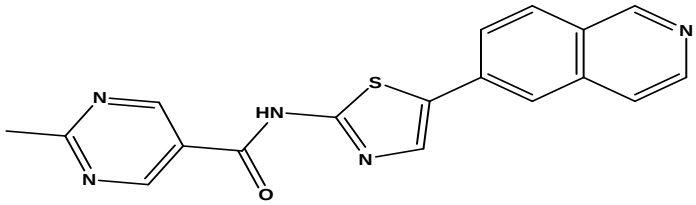
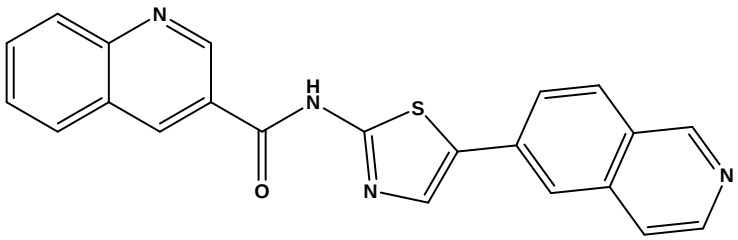
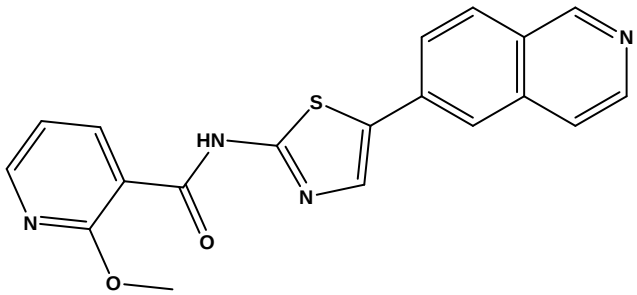
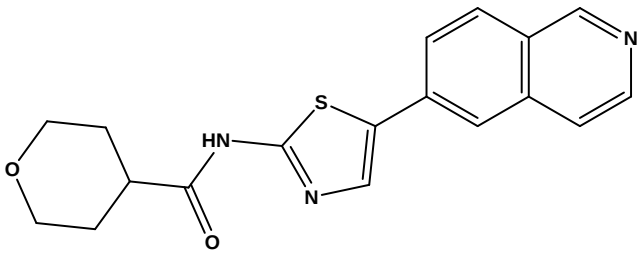
			ES-MS $[M+H]^+$: 348,1.
33		2,2,5,5-tetrametil-N-[5-(2-metil-4-oxo-3H-quinazolin-7-il)-1,3-tiazol-2-il]oxolano-3-carboxamida	DMSO-d_6; δ 8,02 (d, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,64 (m, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 3,35-3,28 (m, 1 H), 2,42-2,31 (m, 4H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,04 (s, 3H); ES-MS $[M+1]^+$: 413,2.
34		*N*-(5-(cinolin-6-il)tiazol-2-il)-2,4,6-trimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida	DMSO; δ 9,33 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,47 – 8,40 (m, 1H), 8,32 (dd, *J* = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,20 – 8,14 (m, 2H), 3,41 (dtt, *J* = 12,7, 6,5, 3,2 Hz, 2H), 2,32 (d, *J* = 13,5 Hz, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,06 – 0,98 (m, 2H); ES-MS $[M+H]^+$ = 383,2.
35		*N*-(5-(cinolin-6-il)tiazol-2-il)-2,2,5,5-tetrametiltetrahidrofuran-3-carboxamida	DMSO; δ 9,35 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,26 – 8,20 (m, 2H), 3,31 (dd, *J* = 11,3, 7,1 Hz, 1H), 2,34 (t, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,05 (dd, *J* = 12,4, 7,2 Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,04 (s, 3H); LCMS:

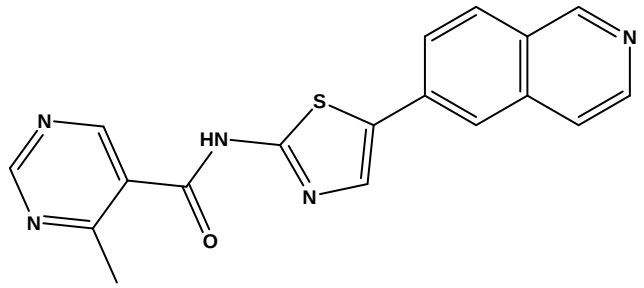
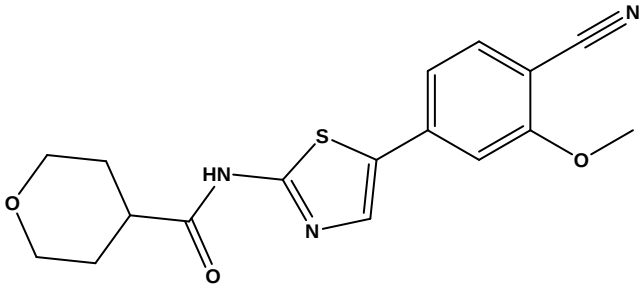
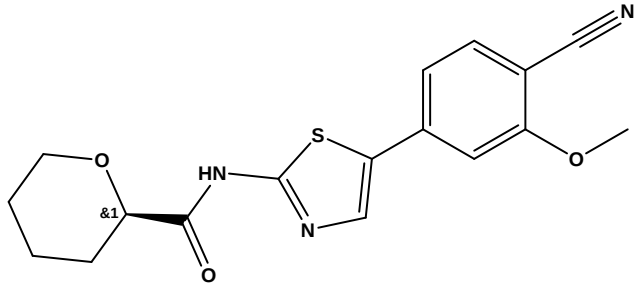
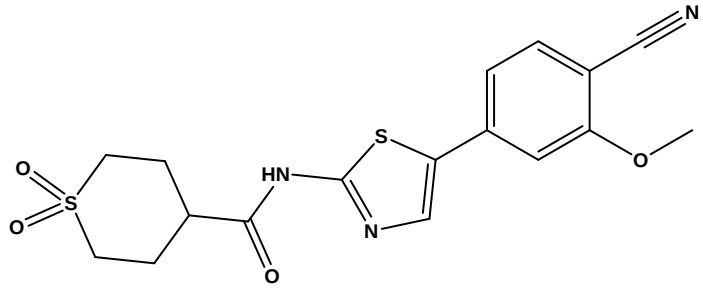
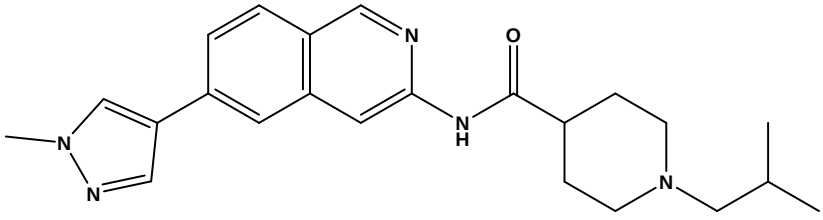
			RT = 0,70 min, ES-MS $[M+H]^+$ = 383,2.
36		*N*-(5-(2,3-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-7-il)tiazol-2-il)-2,2,5,5-tetrametiltetrahidrofuran-3-carboxamida	ES-MS $[M+H]^+$: 427,2.
37		N-(5-(cinolin-6-il)tiazol-2-il)-2-isopropiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida	ES-MS $[M+H]^+$: 383,4.
38		*N*-(5-(cinolin-6-il)tiazol-2-il)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-carboxamida	ES-MS $[M+H]^+$: 355,1.

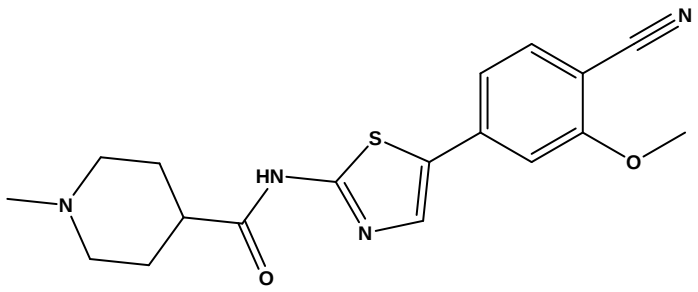
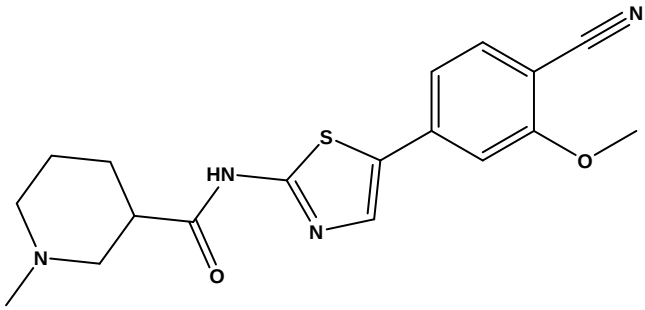
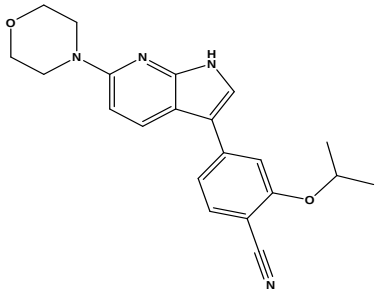
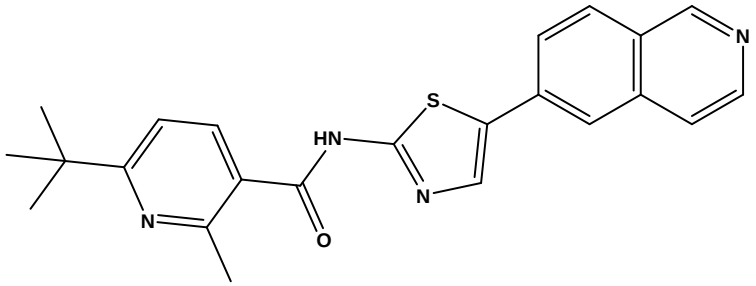
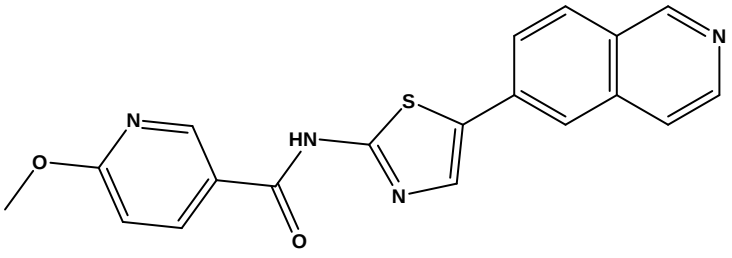
Los compuestos de Fórmula (I), (II), (III) y análogos relacionados y sus datos de LC-MS asociados se muestran en la siguiente tabla. Estos compuestos se prepararon según procedimientos análogos a los procedimientos anteriores, con modificaciones cuando corresponda que están dentro del alcance de un experto en la técnica. La cromatografía líquida-espectrometría de masas (LCMS) se tomó en un espectrómetro de masas cuádruple en LCMS Waters QDa / Acquity I-Class (columna: Phenomenex Kinetex EVO C18 (1,0 x 50 mm, 1,7 um)) funcionando en modo de ionización ESI (+). Caudal: 0,4 ml/min, Tiempo de adquisición: 1,5 min,

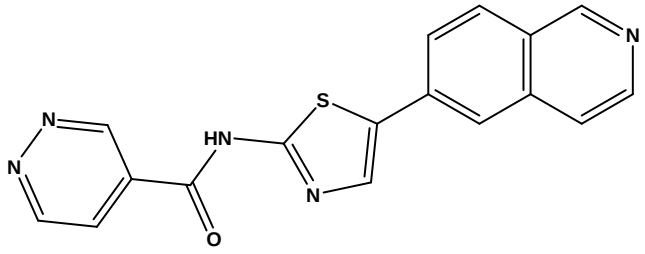
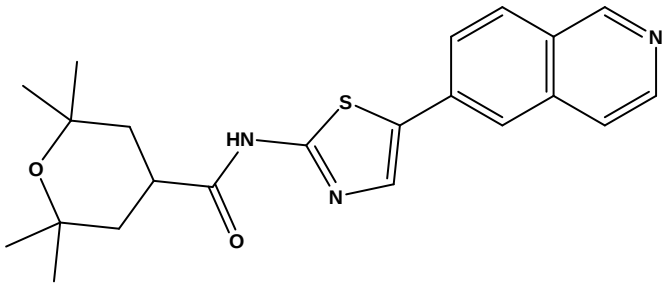
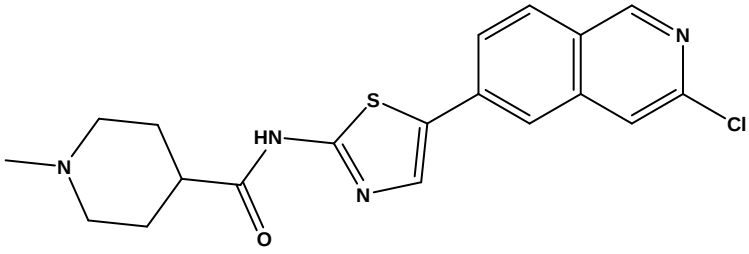
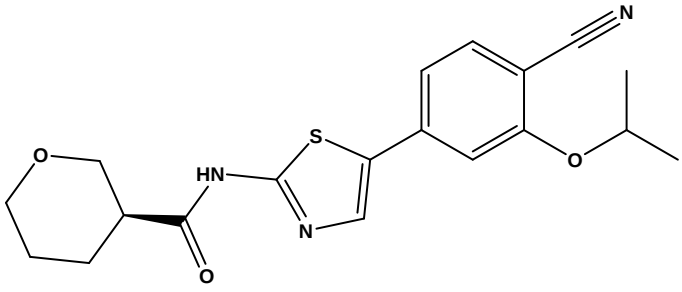
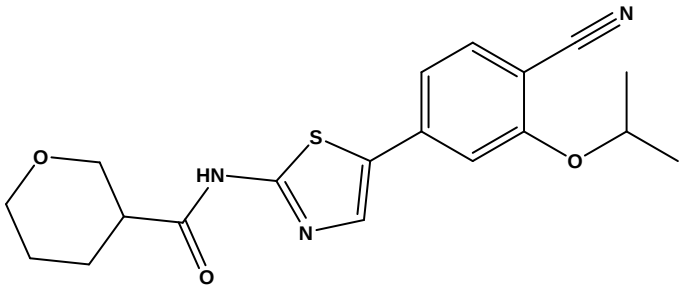
Longitud de onda: UV215 y 254, Temperatura del horno: 55 °C.

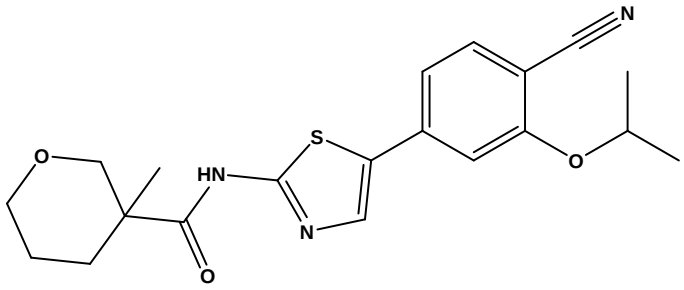
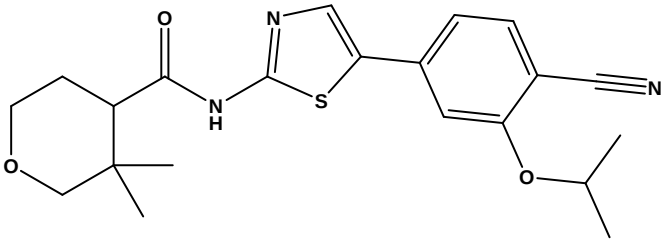
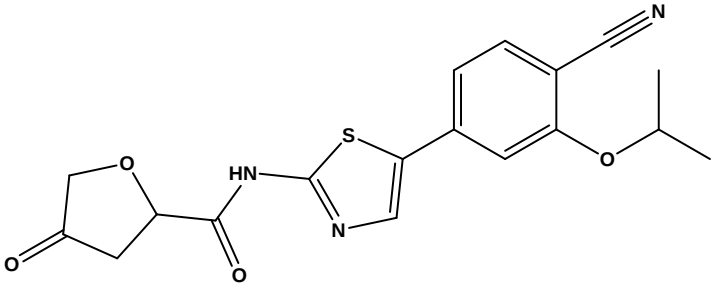
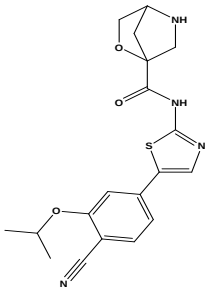
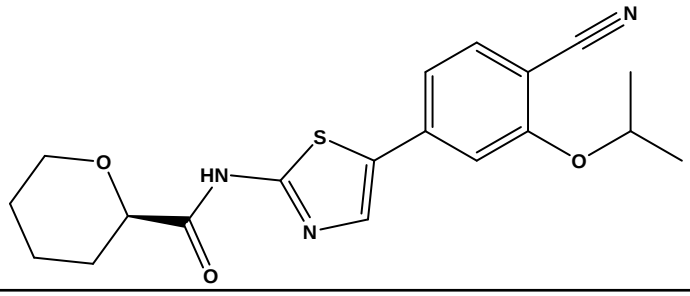
Tabla 4

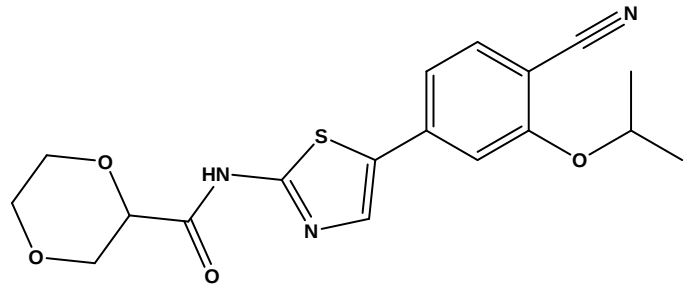
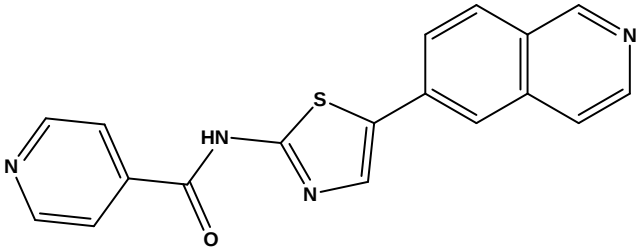
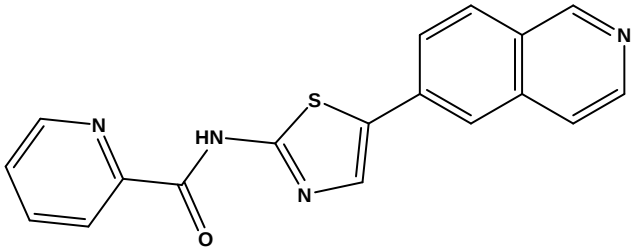
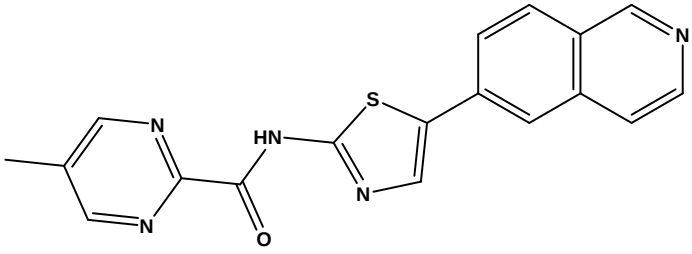
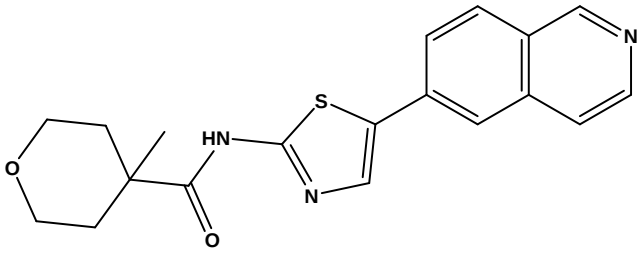
Estructura del compuesto	Tiempo de retención LC-MS (min)	m/z (M+H)
	0,447	348,1
	0,527	383,2
	0,880	363,3
	0,692	340,2

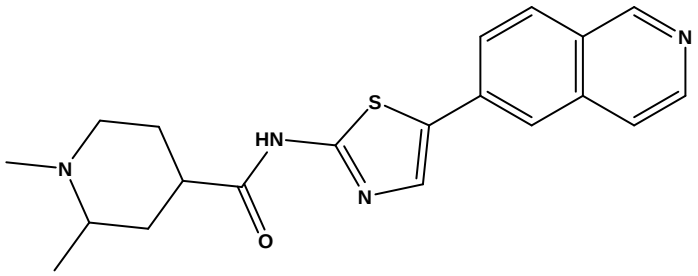
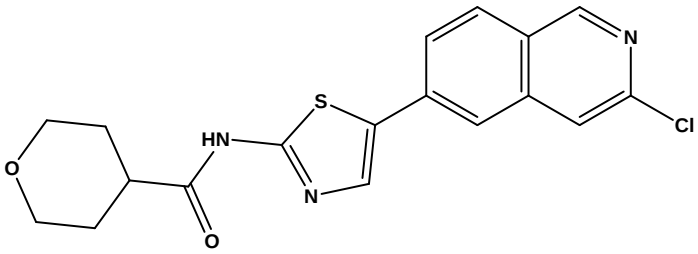
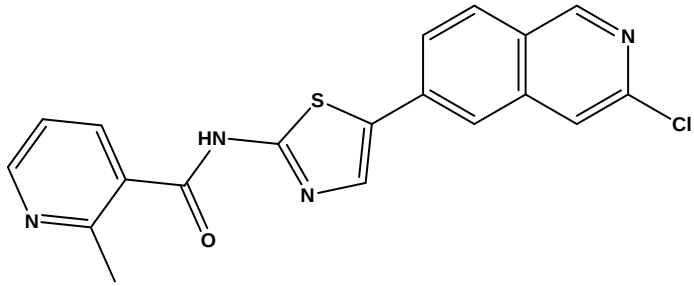
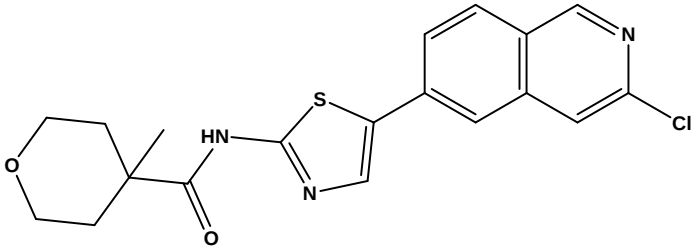
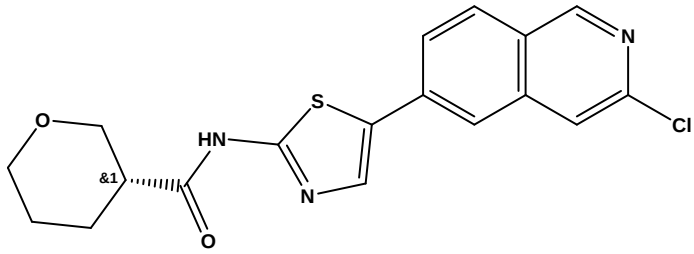
	0,584	348,3
	0,680	344,2
	0,767	344,2
	0,630	392,2
	0,47	392,2

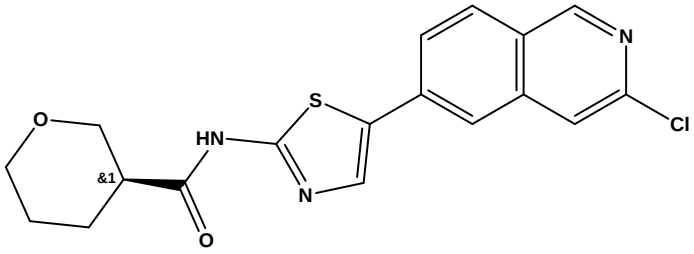
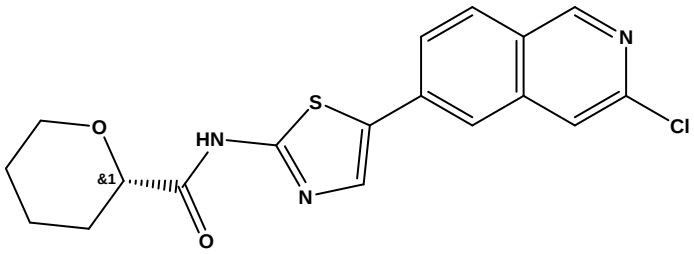
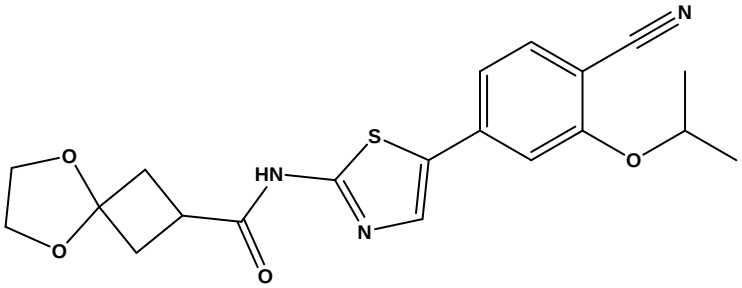
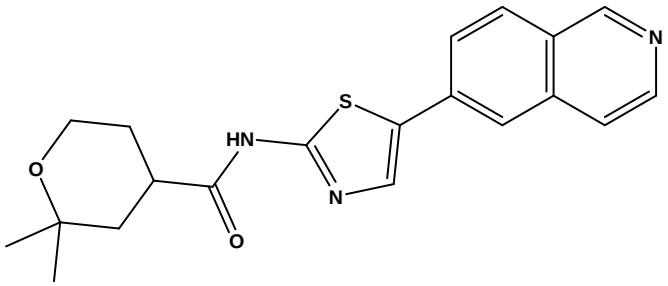
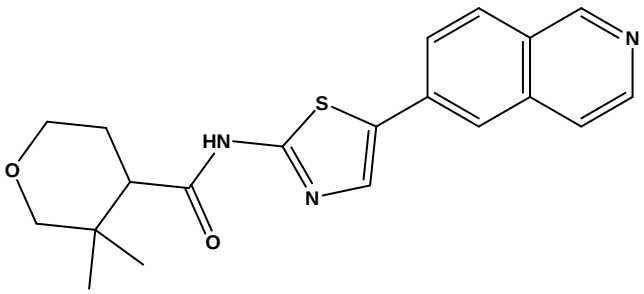
	0,487	357,3
	0,487	357,3
	0,740	363,3
	1,041	403,4
	0,529	363,2

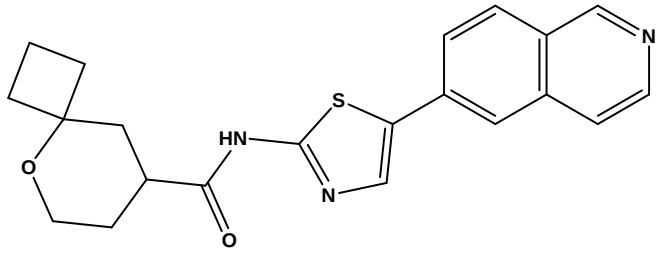
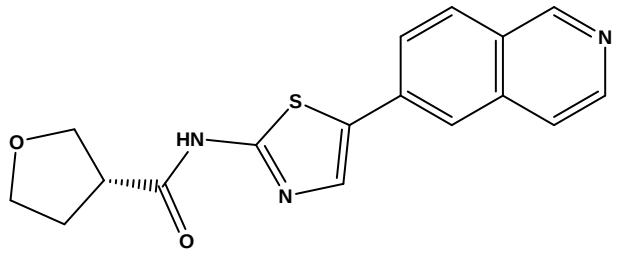
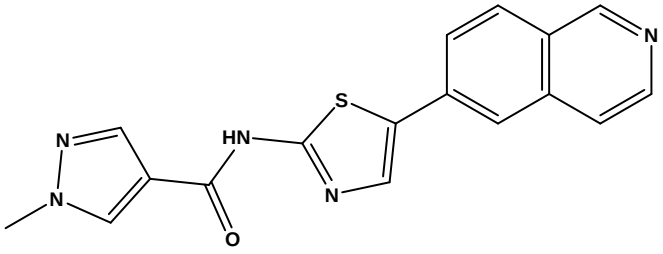
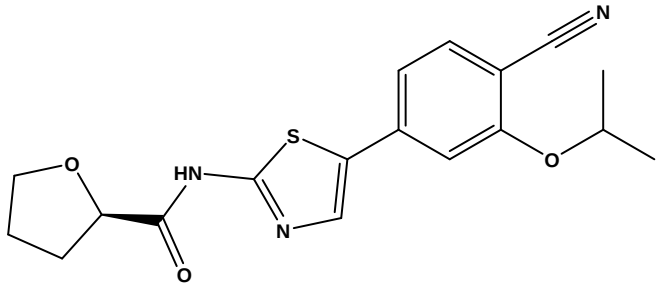
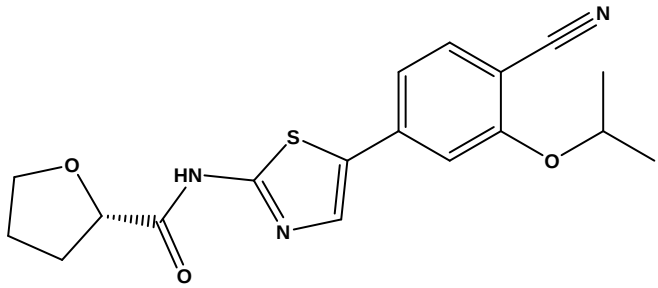
	0,469	334,2
	0,913	396,5
	0,547	387,2
	0,78	372,2
	0,78	372,4

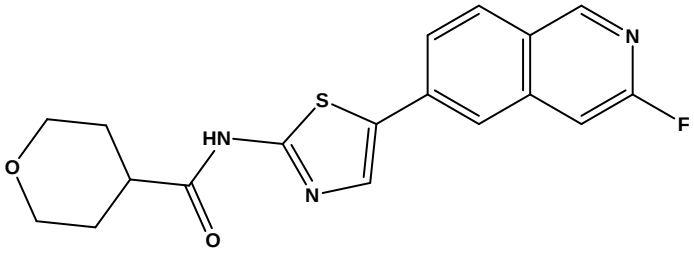
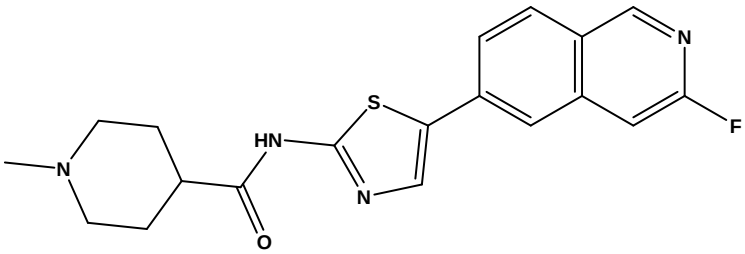
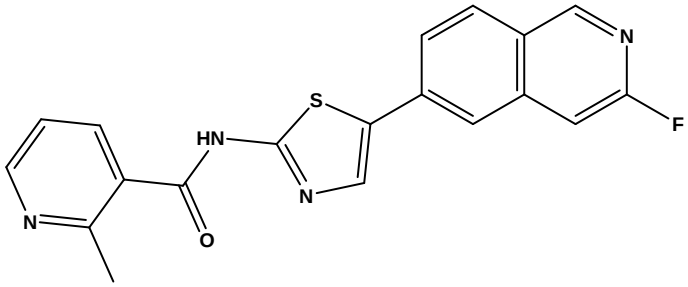
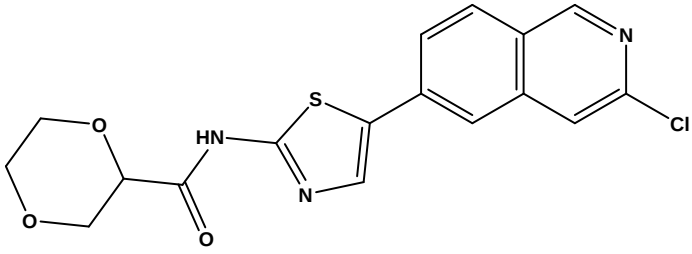
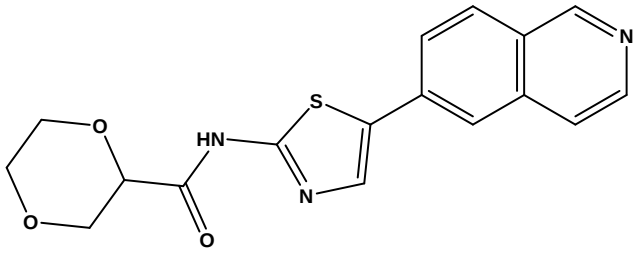
	0,81	386,1
	0,80	400,1
	0,70	372,0
	0,55	385,2
	0,84	372,2

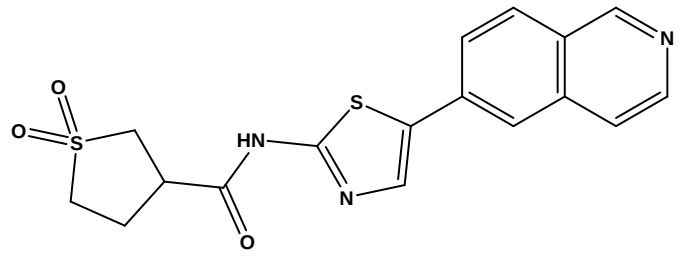
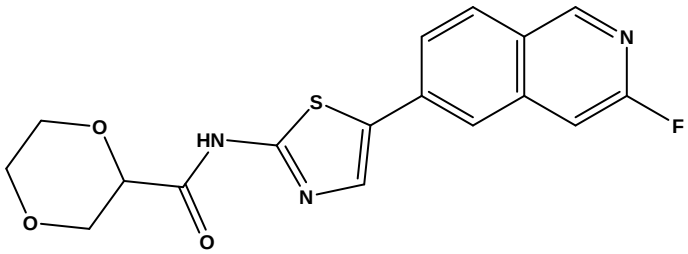
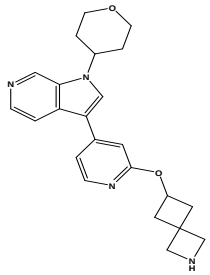
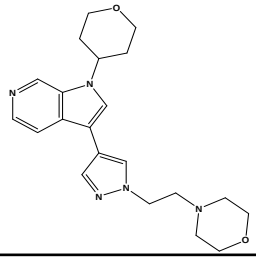
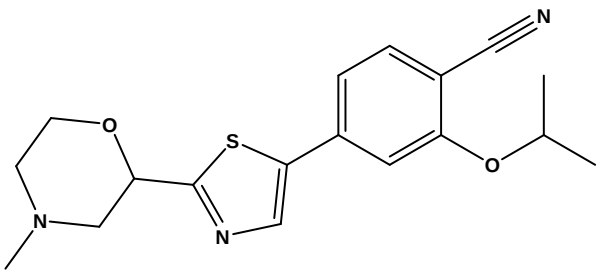
	0,74	374,2
	0,384	333,1
	0,516	333,1
	0,463	348,1
	0,477	354,2

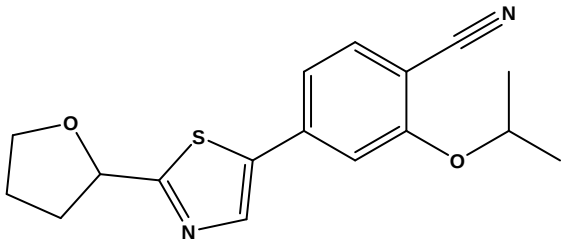
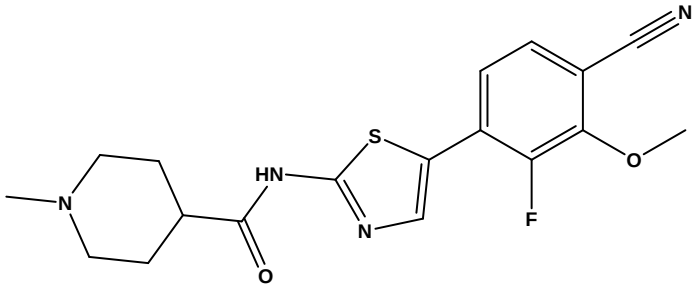
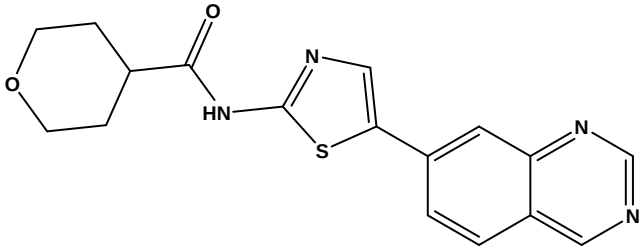
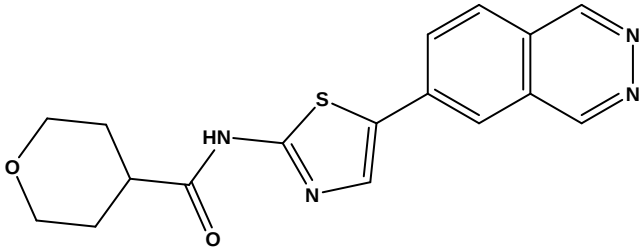
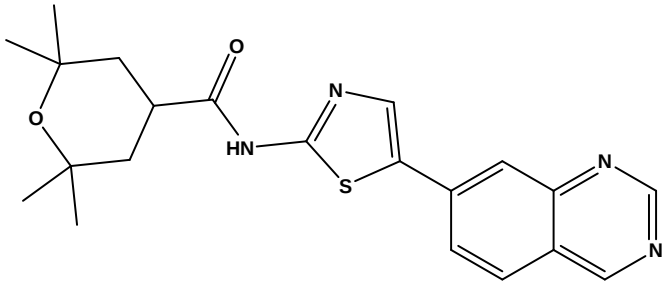
	0,327	367,2
	0,755	374,2
	0,613	381,1
	0,793	388,2
	0,771	374,2

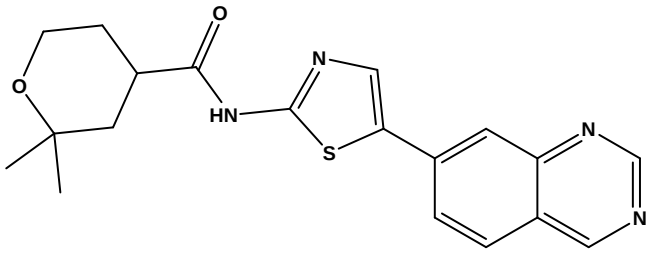
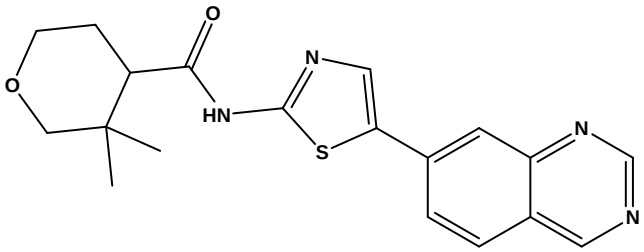
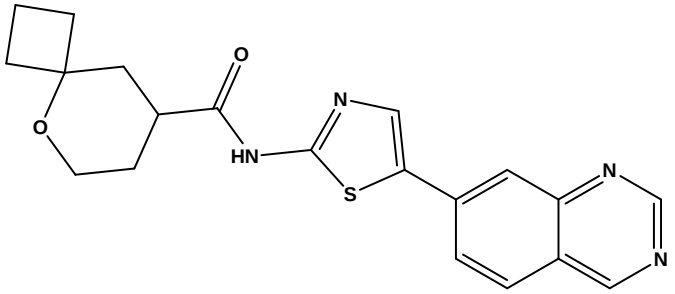
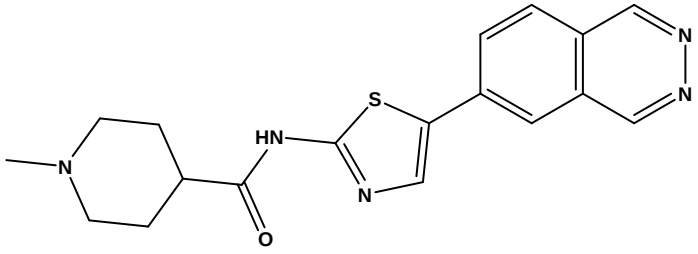
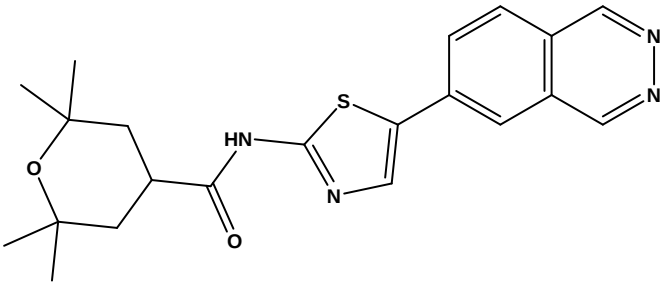
	0,771	374,2
	0,839	374,2
	0,76	400,2
	0,504	368,3
	0,502	368,3

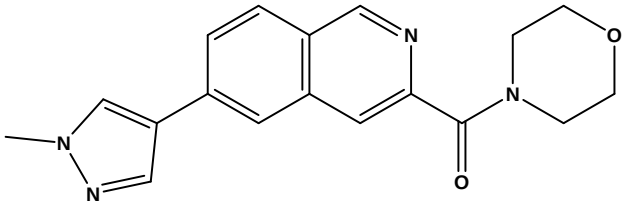
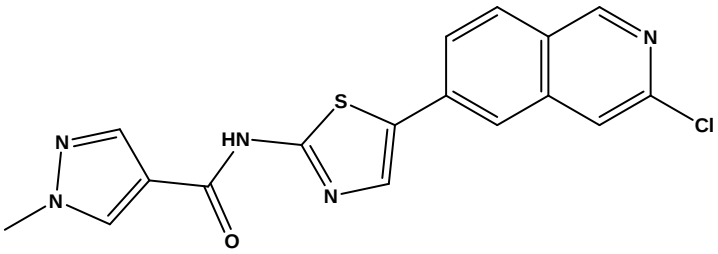
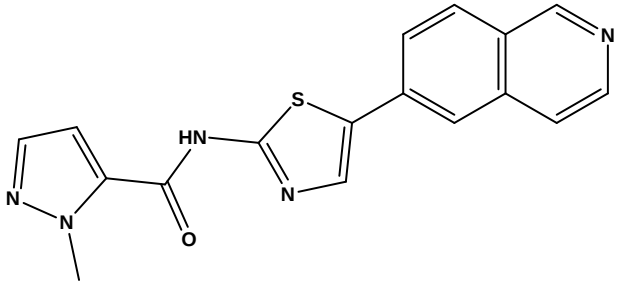
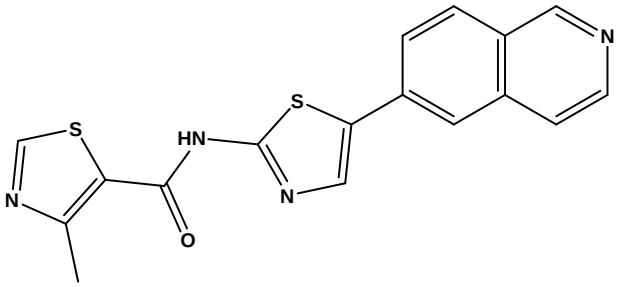
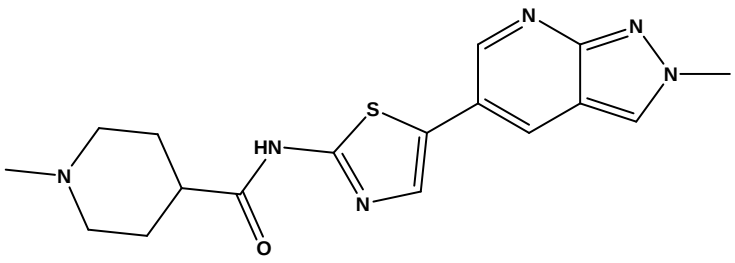
	0,530	380,2
	0,414	326,1
	0,454	336,1
	0,76	358,0
	0,76	358,0

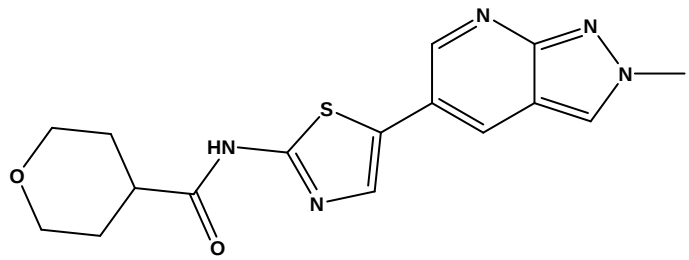
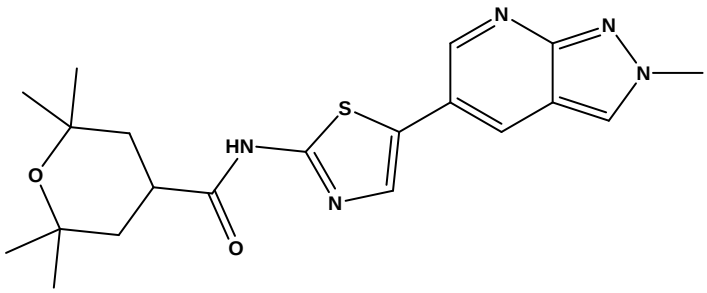
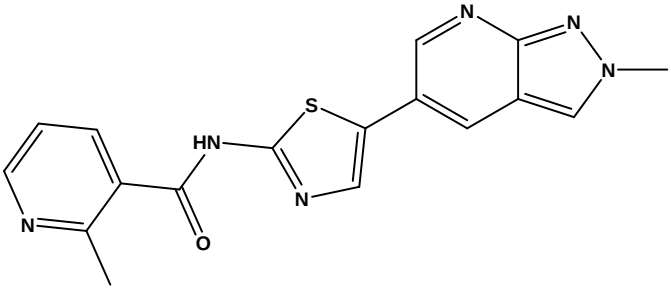
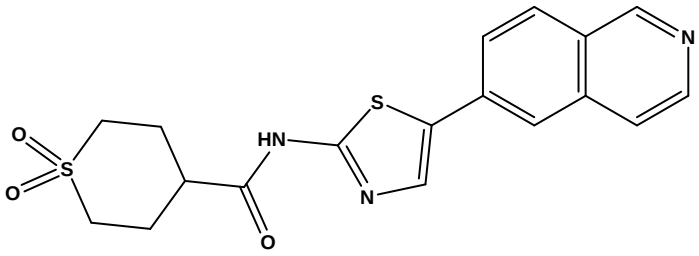
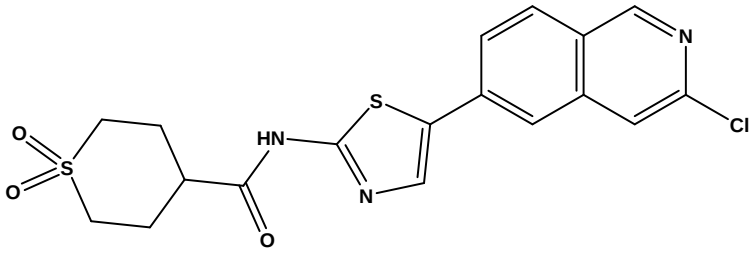
	0,682	358,1
	0,490	371,2
	0,556	365,1
	0,710	376,1
	0,418	342,2

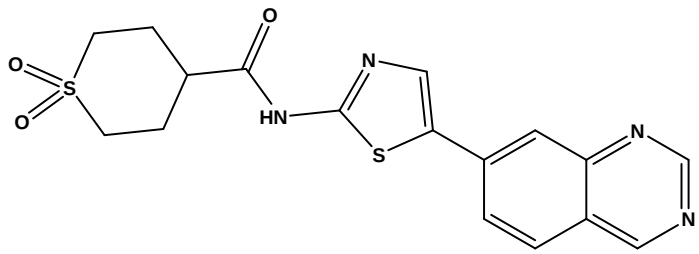
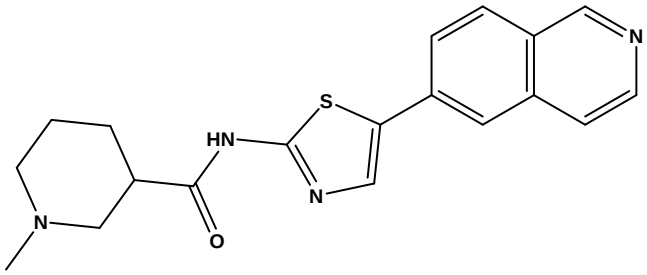
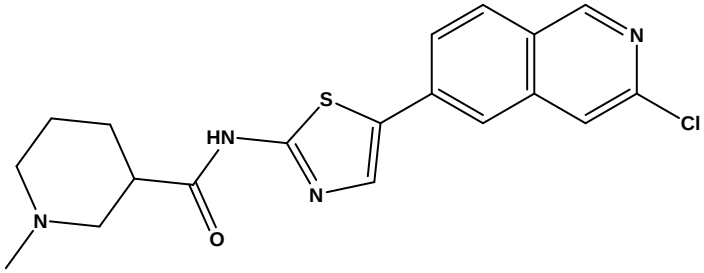
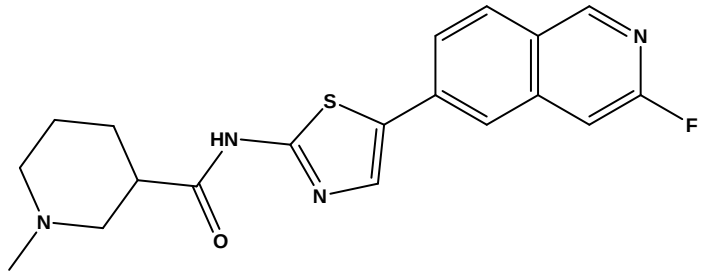
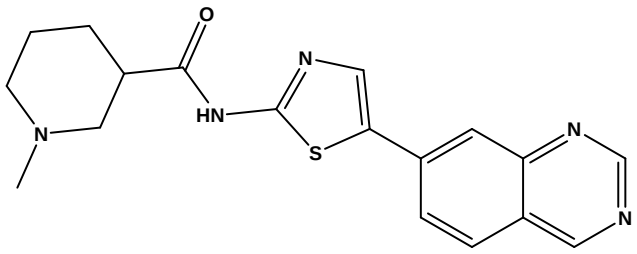
	0,387	374,2
	0,696	360,2
	0,522	391,5
	0,594	382,3
	0,53	344,2

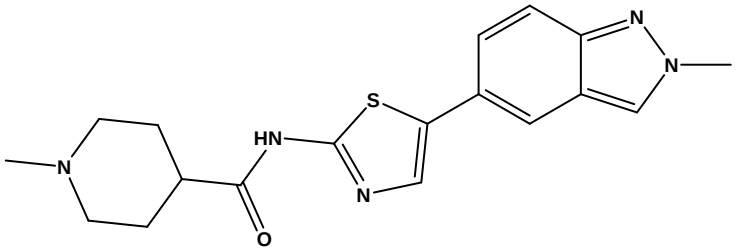
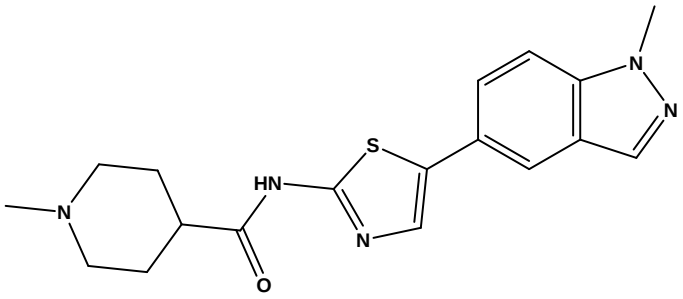
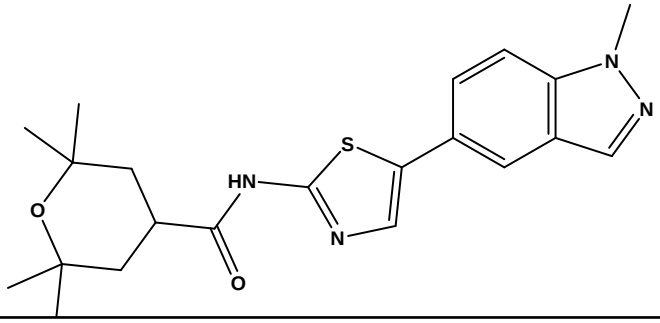
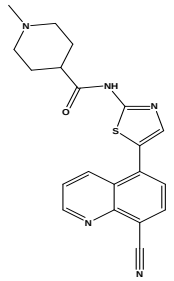
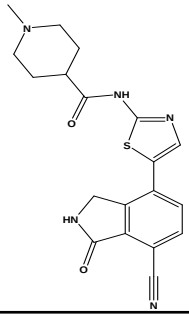
	0,80	315,1
	0,48	375,3
	0,475	341,1
	0,425	341,1
	0,633	397,2

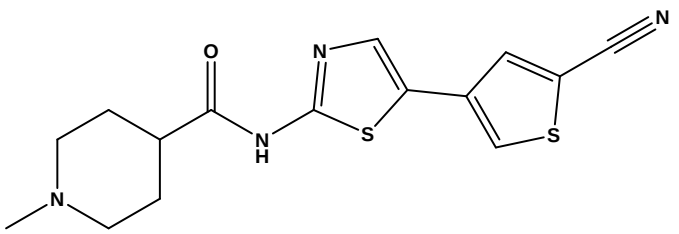
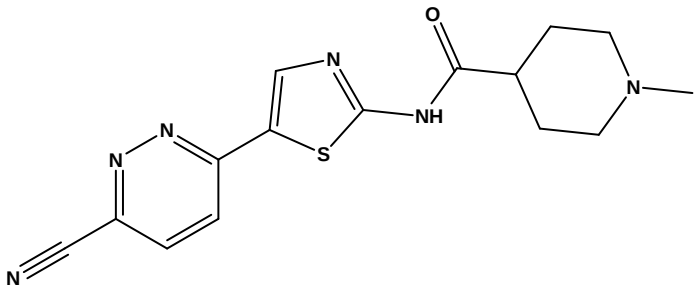
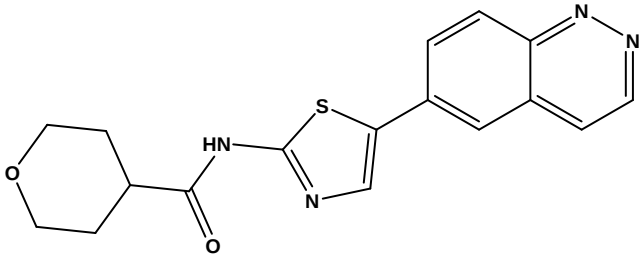
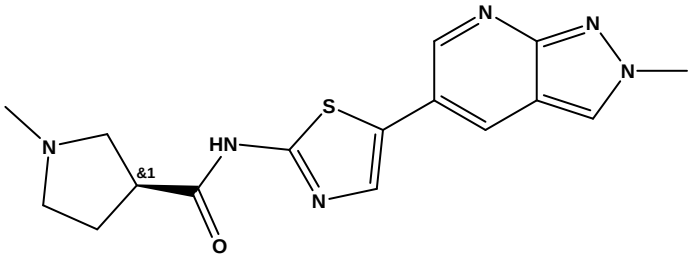
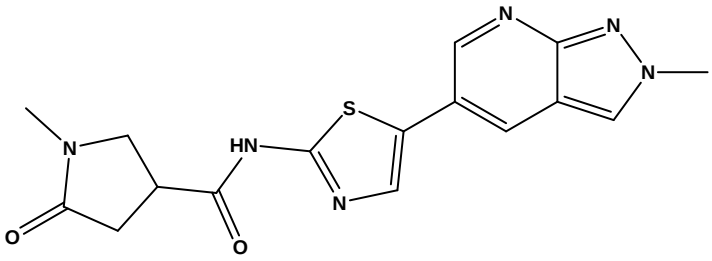
	0,543	369,1
	0,563	369,1
	0,580	381,1
	0,268	354,2
	0,574	397,2

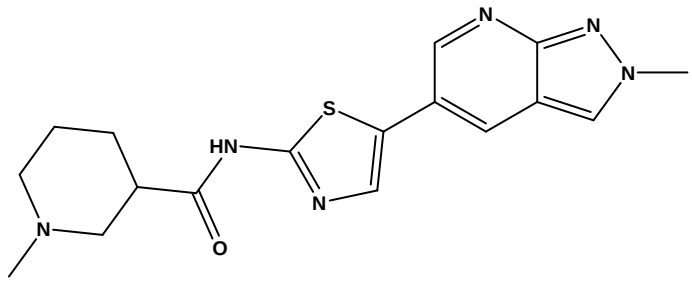
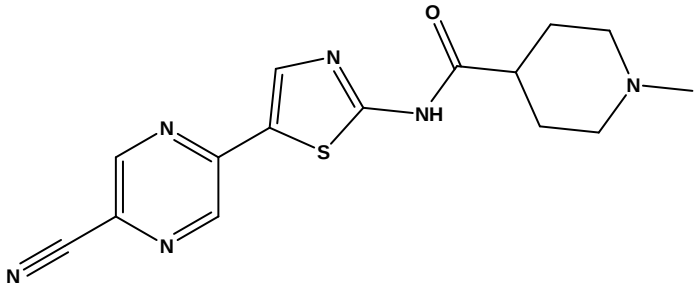
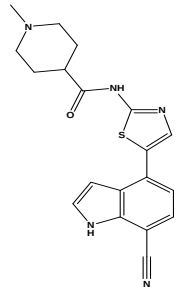
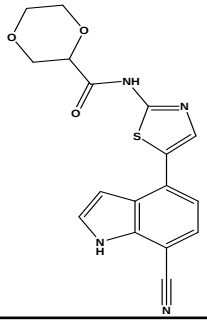
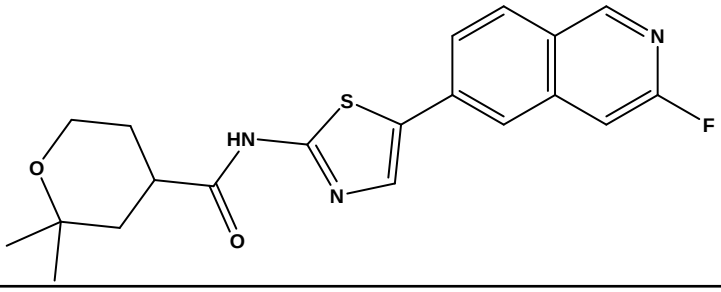
	0,473	323,0
	0,499	267,0
	0,458	336,1
	0,472	353,0
	0,335	357,2

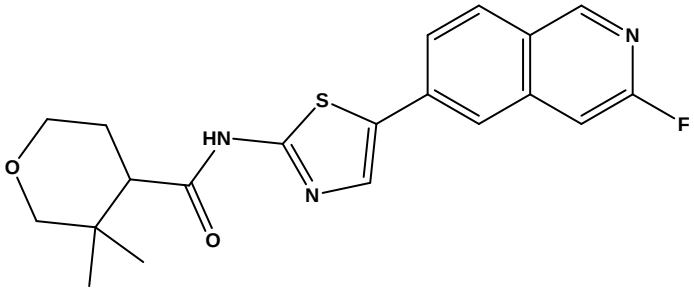
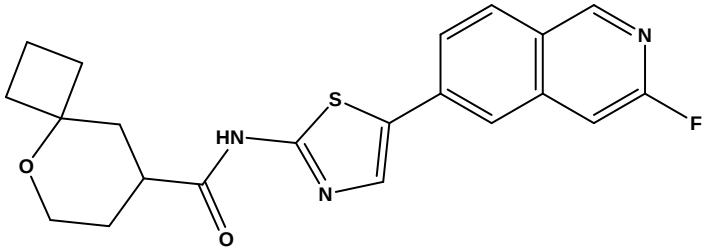
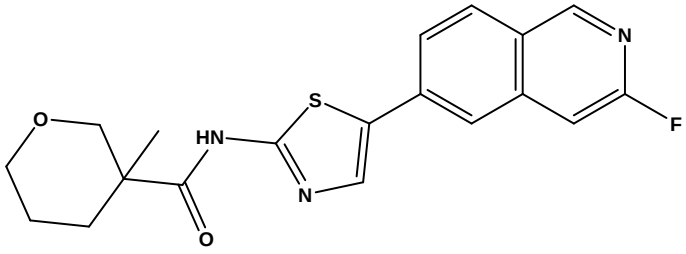
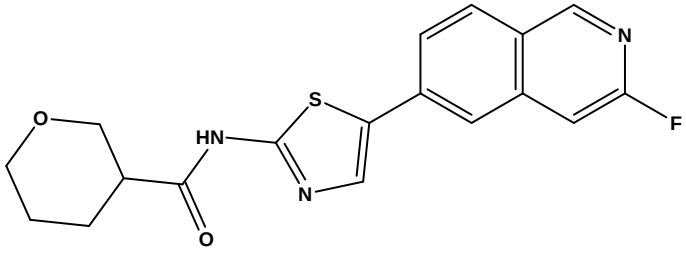
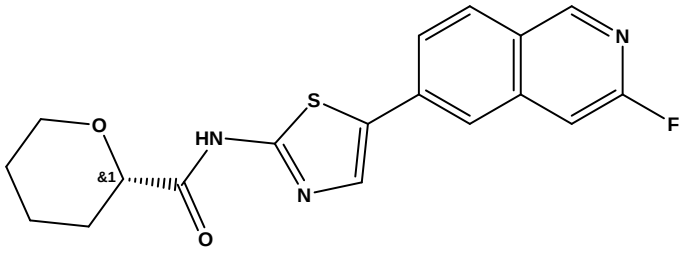
	0,472	344,1
	0,630	400,2
	0,405	351,0
	0,396	388,0
	0,673	422,0

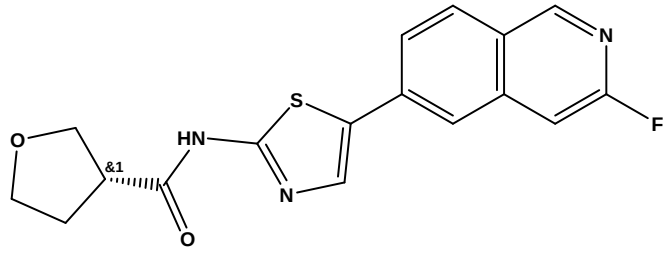
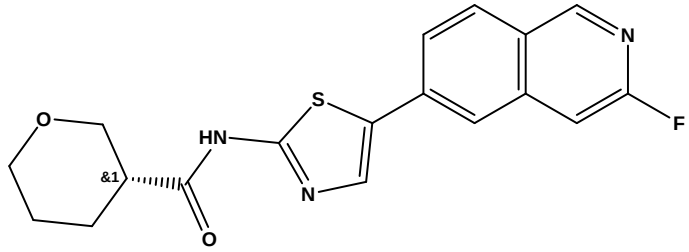
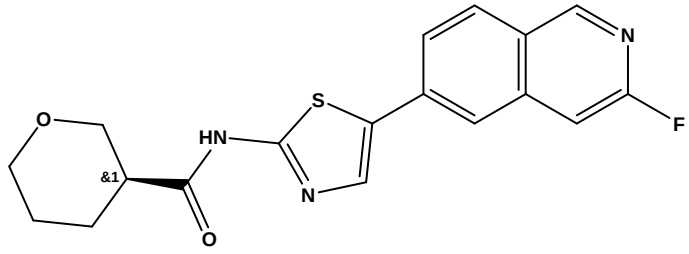
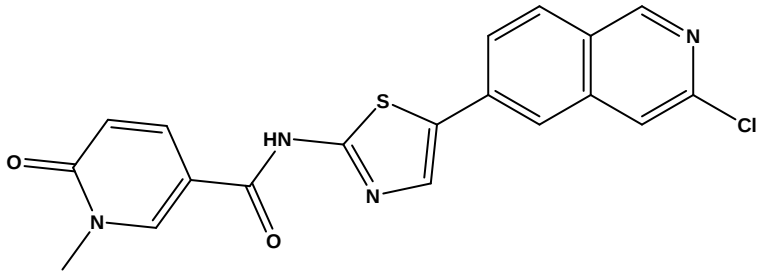
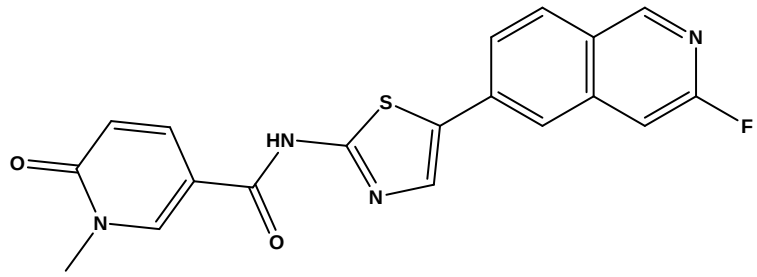
	0,450	389,0
	0,290	353,1
	0,539	387,0
	0,506	371,1
	0,366	354,1

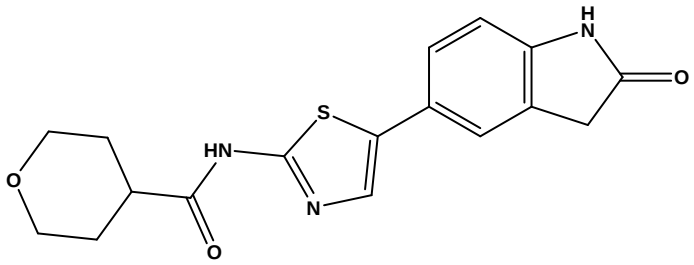
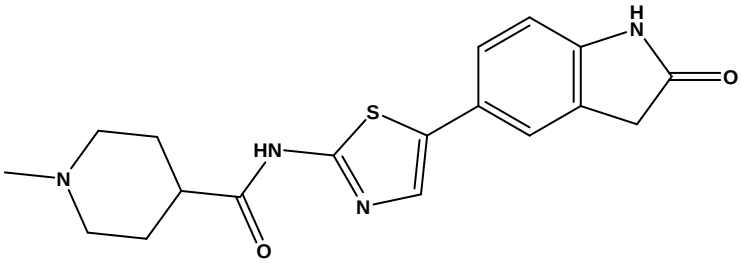
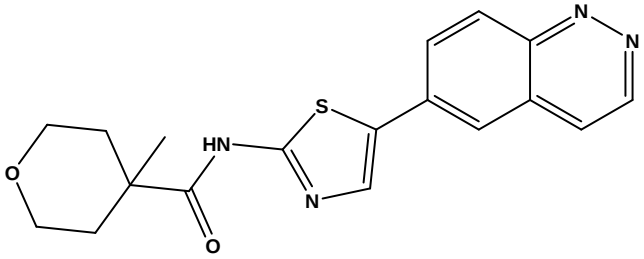
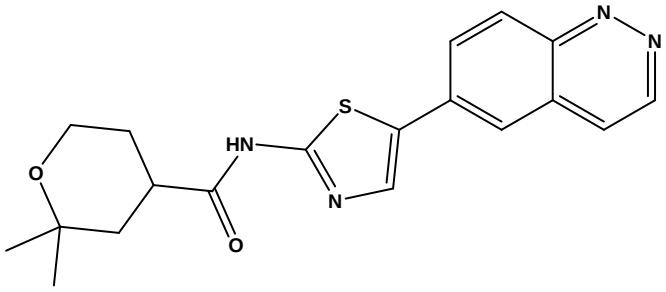
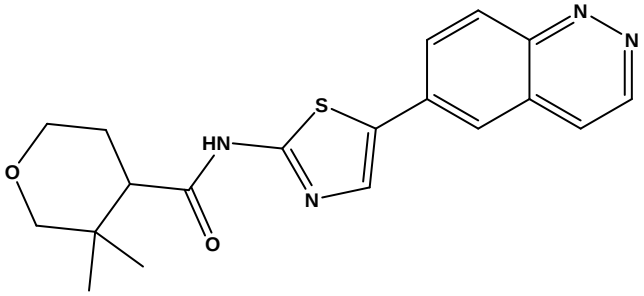
	0,423	356,2
	0,448	356,2
	0,768	399,2
	0,44	378,1
	0,38	382,1

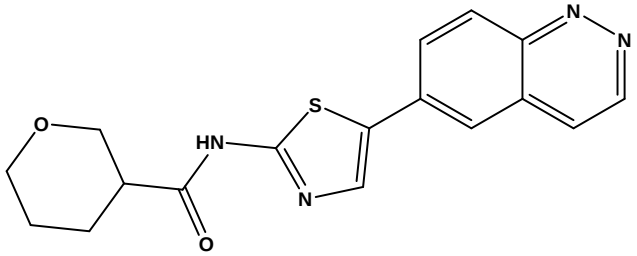
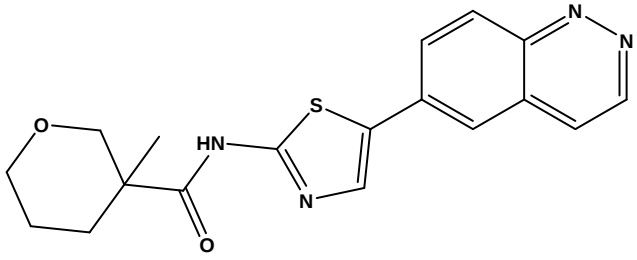
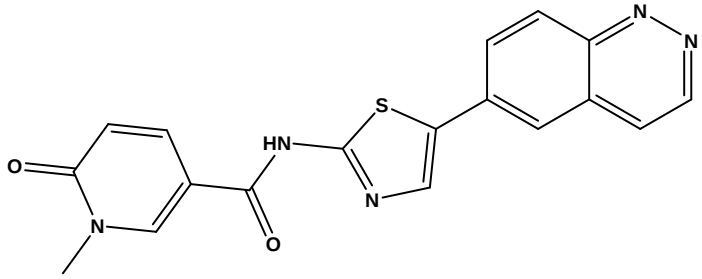
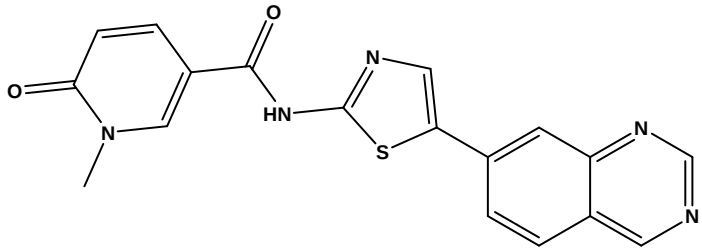
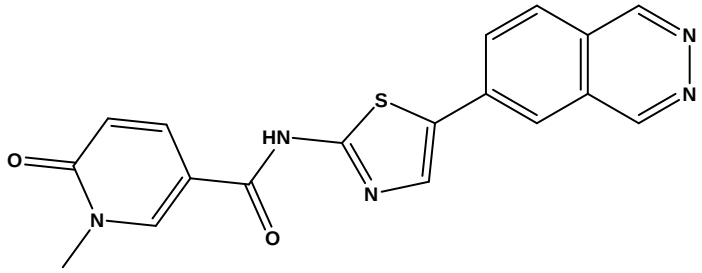
	0,42	333,1
	0,52	333,9
	0,531	341,1
	0,323	343,2
	0,425	357,1

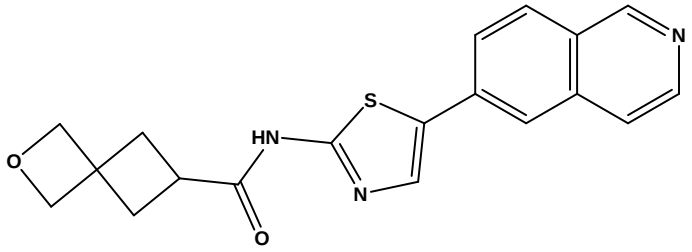
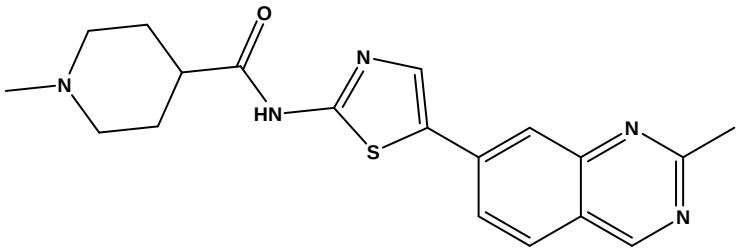
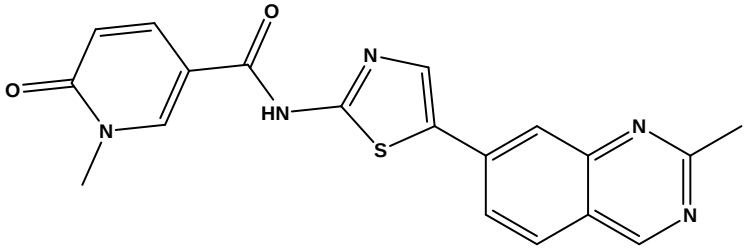
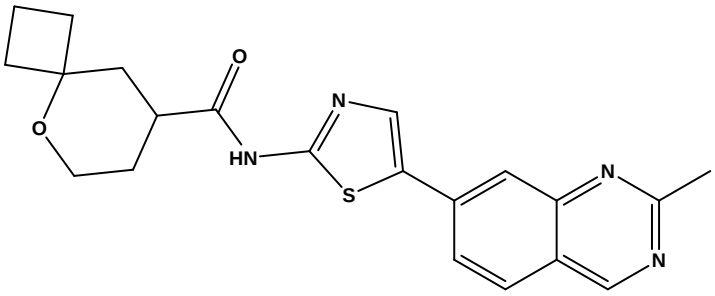
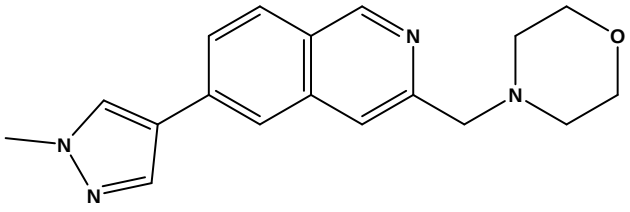
	0,354	357,2
	0,44	329,0
	0,59	366,1
	0,63	355,1
	0,743	386,1

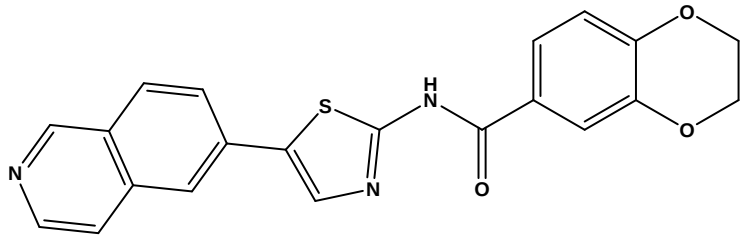
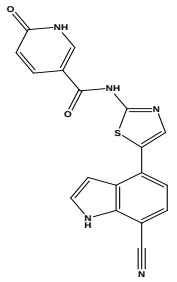
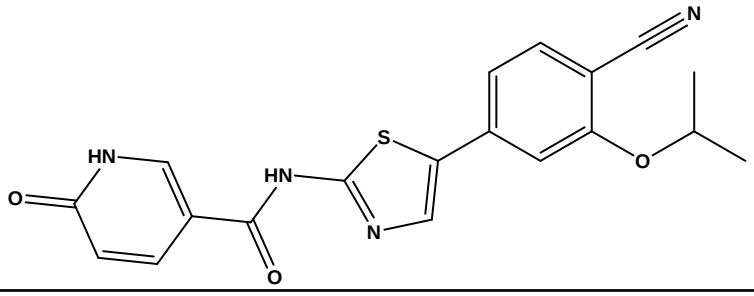
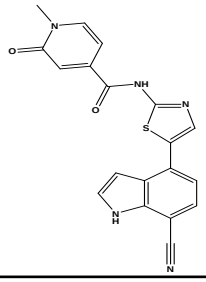
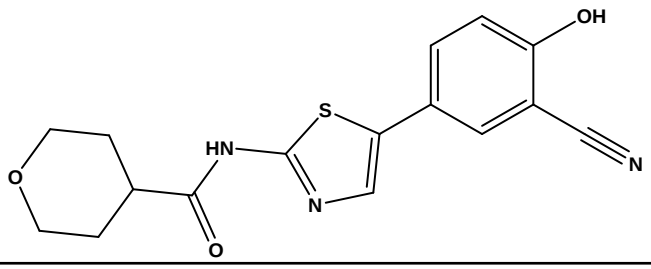
	0,753	386,2
	0,774	398,1
	0,875	372,0
	0,803	358,0
	0,903	358,0

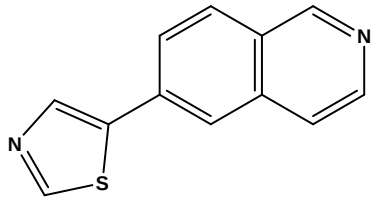
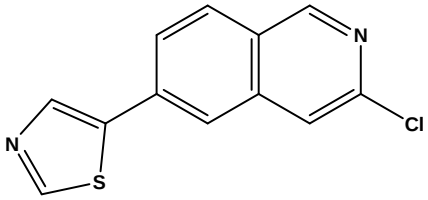
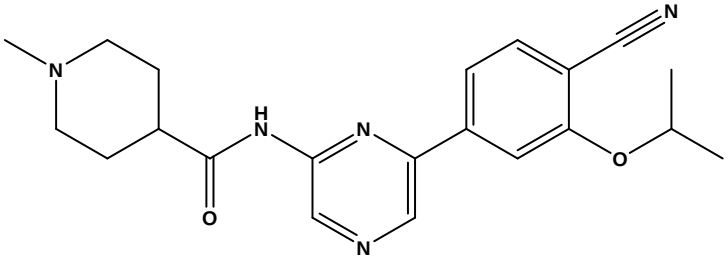
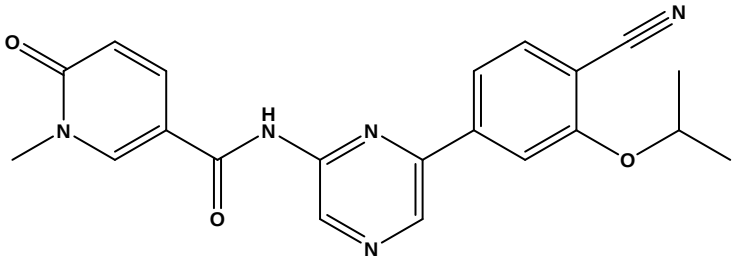
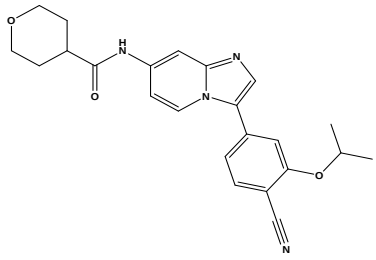
	0,742	344,0
	0,803	358,0
	0,803	358,0
	0,803	397,0
	0,803	380,9

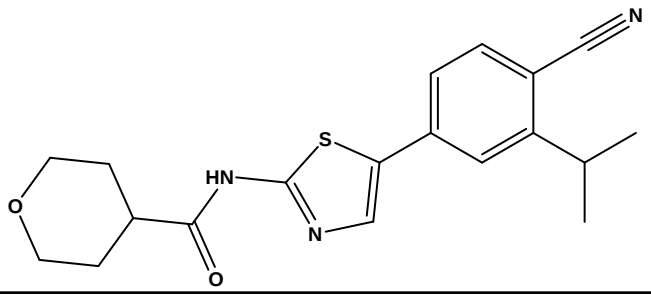
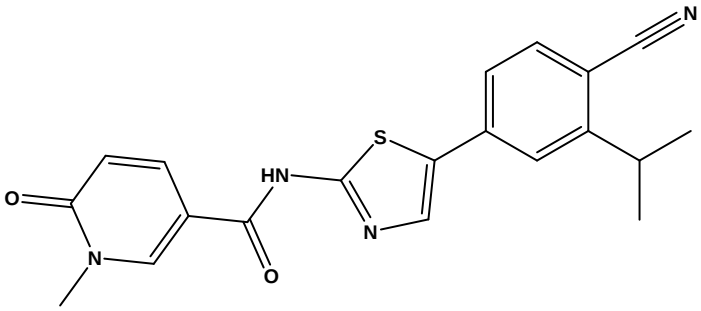
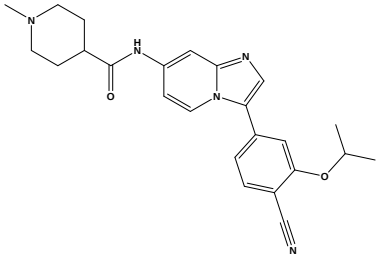
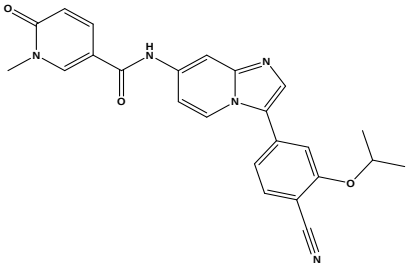
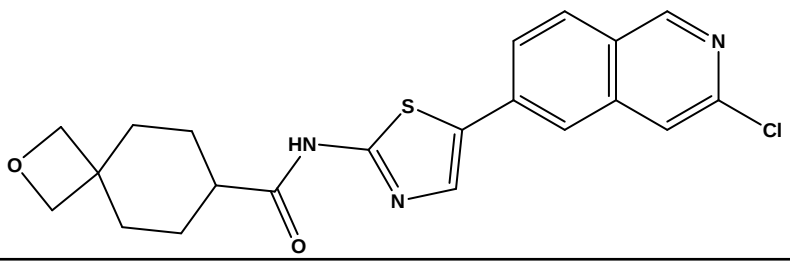
	0,576	344,0
	0,372	357,3
	0,642	355,0
	0,671	369,1
	0,677	369,1

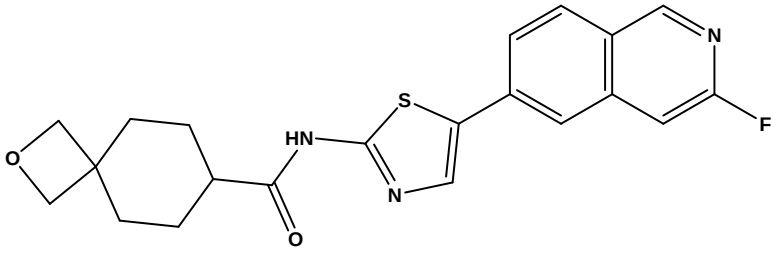
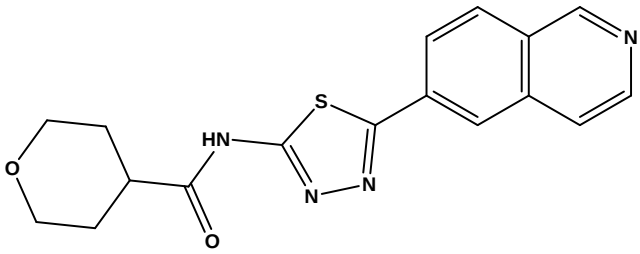
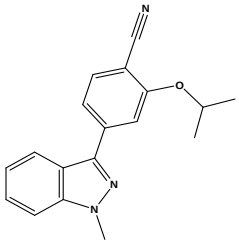
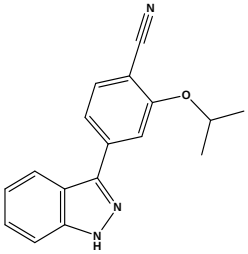
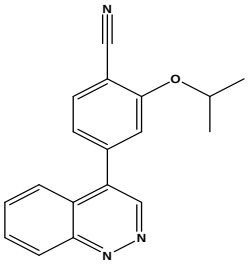
	0,622	341,0
	0,674	355,0
	0,582	364,0
	0,534	364,0
	0,494	364,0

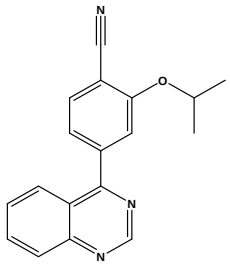
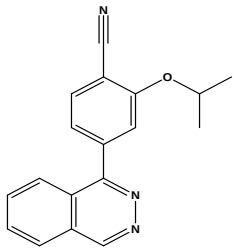
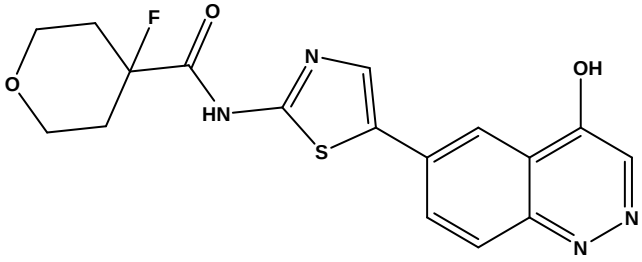
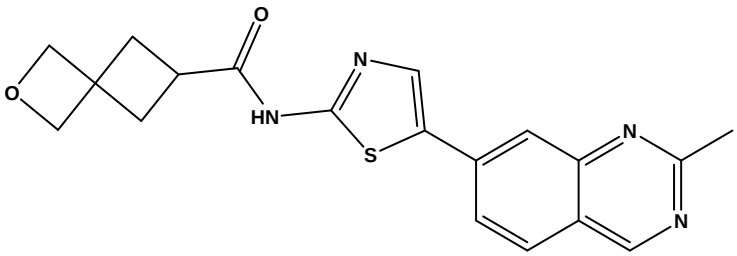
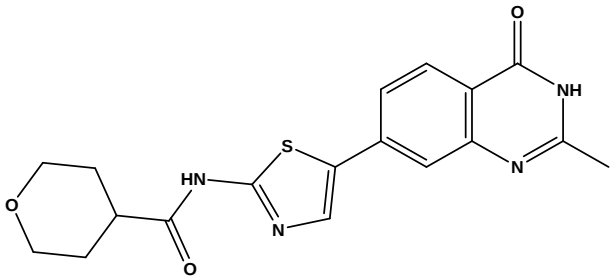
	0,435	352,2
	0,401	368,1
	0,511	378,0
	0,610	395,1
	0,469	309,0

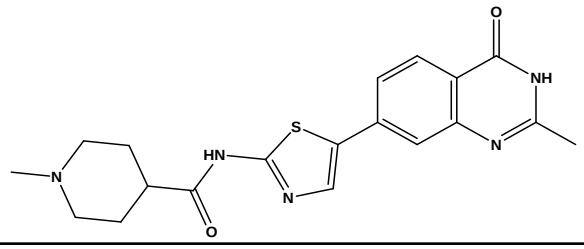
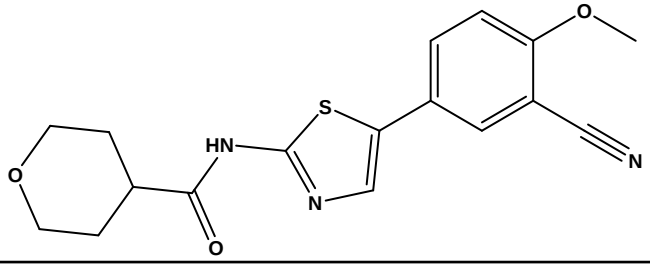
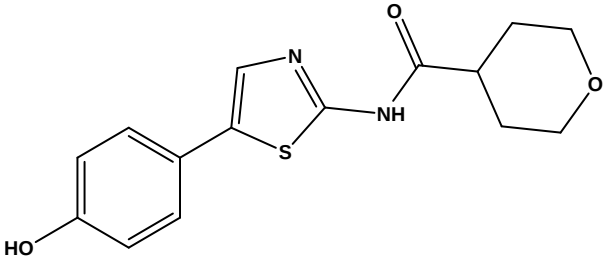
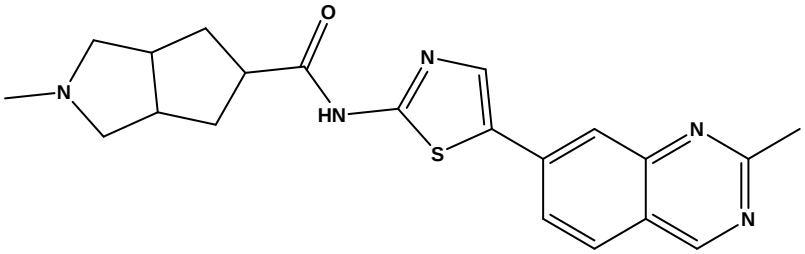
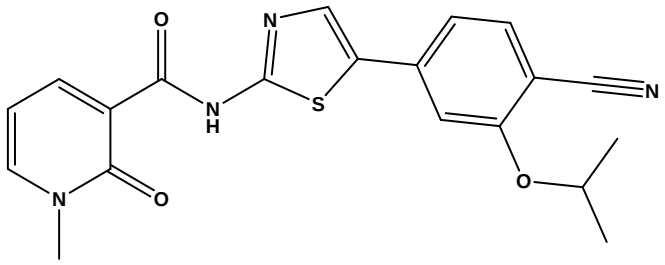
	0,645	390,0
	0,59	362,2
	0,68	381,3
	0,71	376,1
	0,588	330,1

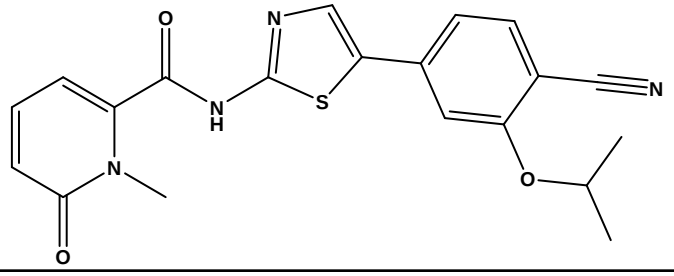
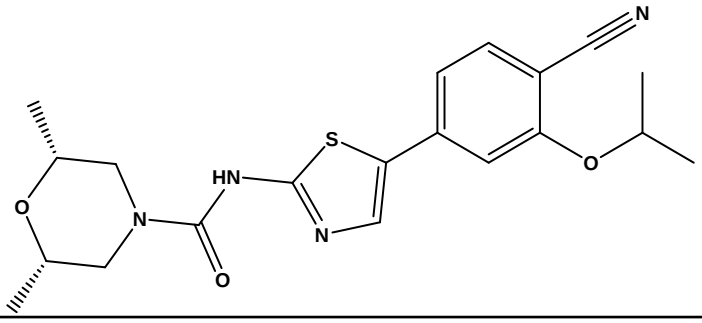
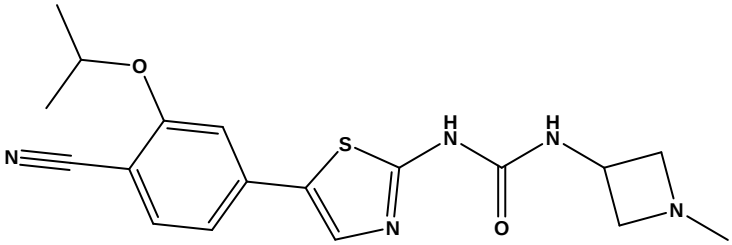
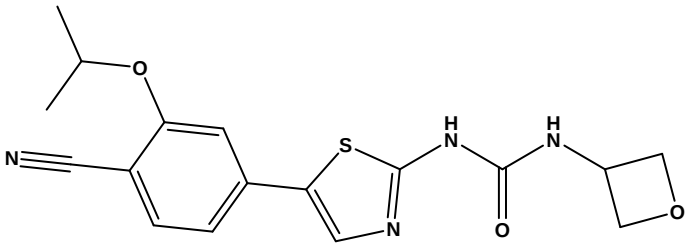
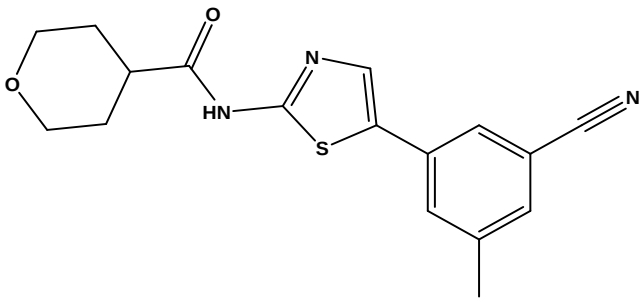
	0,405	213,0
	0,673	247,0
	0,51	380,4
	0,67	390,3
	0,50	405,3

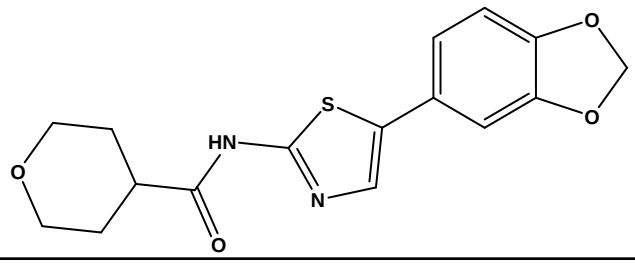
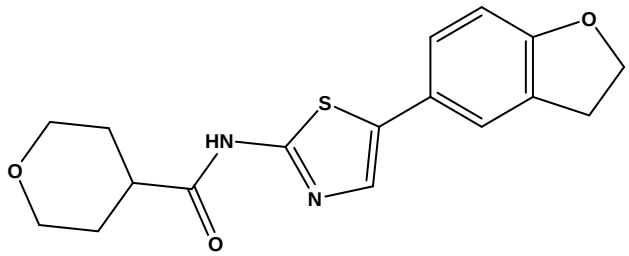
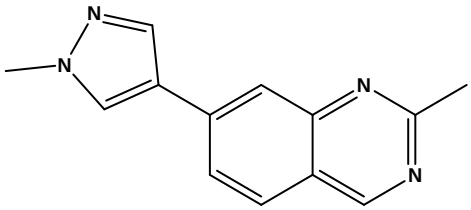
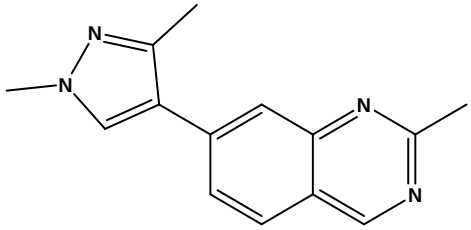
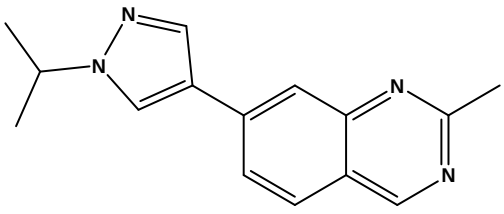
	0,82	356,2
	0,89	379,1
	0,44	418,3
	0,56	428,2
	0,855	414,1

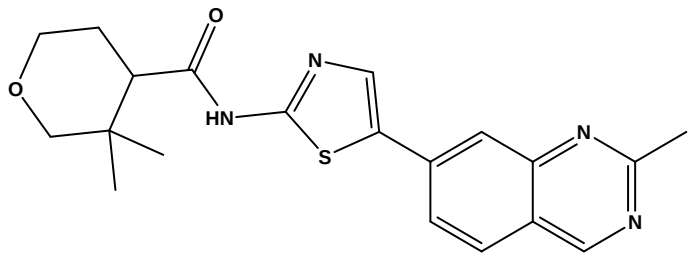
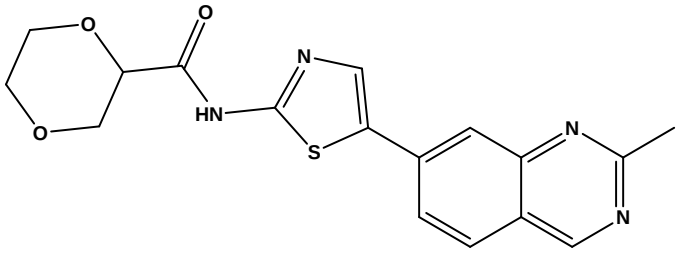
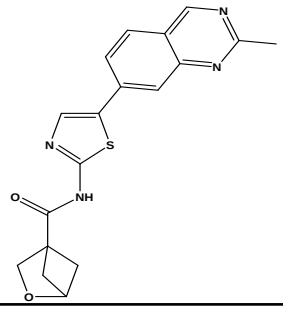
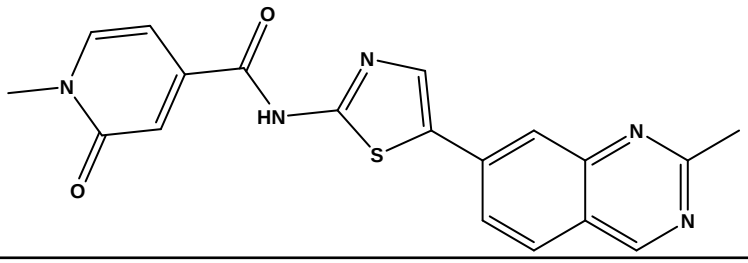
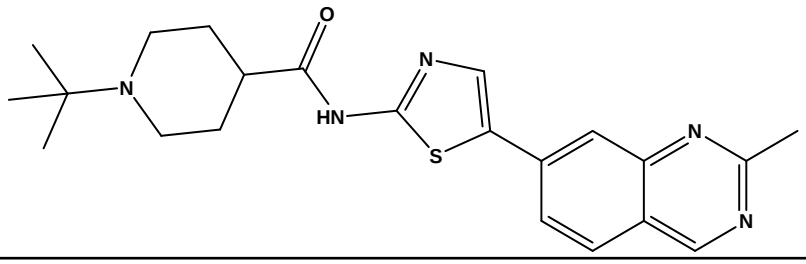
	0,818	398,1
	0,643	341,3
	0,88	292,2
	0,83	278,2
	0,75	290,2

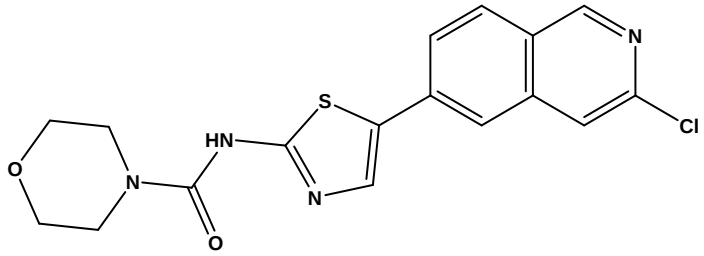
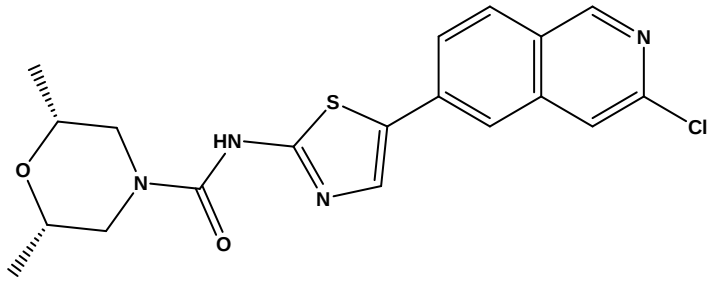
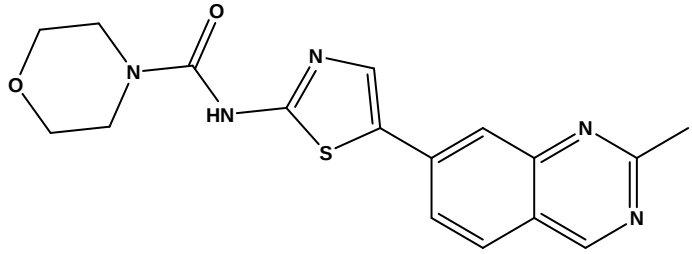
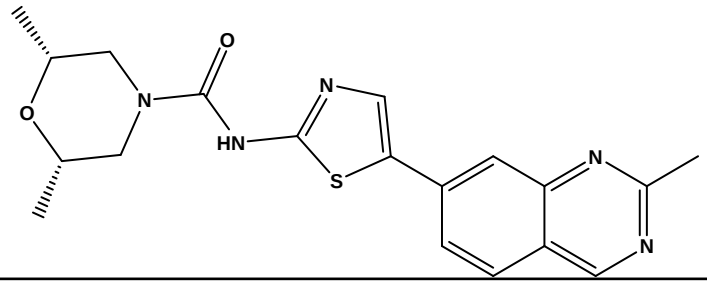
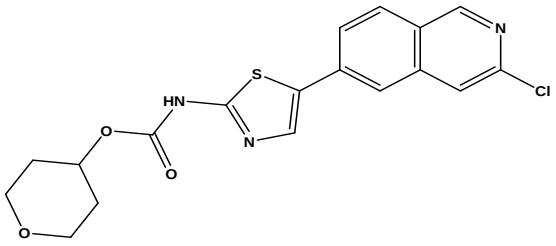
	0,77	290,2
	0,68	290,3
	0,578	375,0
	0,475	367,3
	0,507	371,2

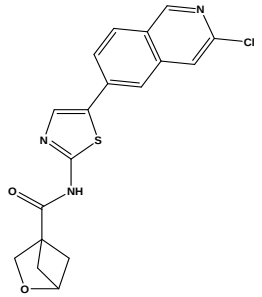
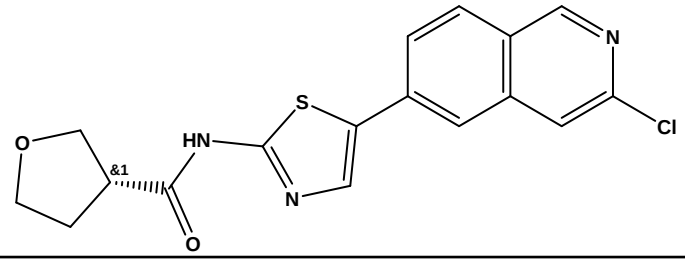
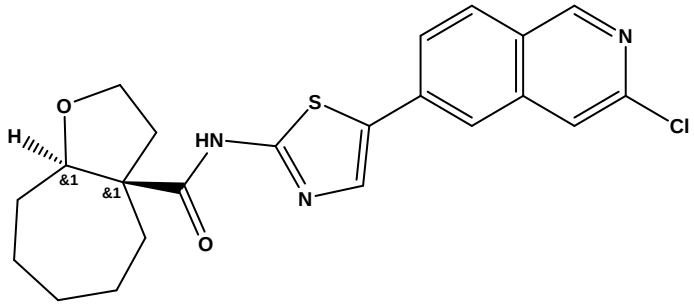
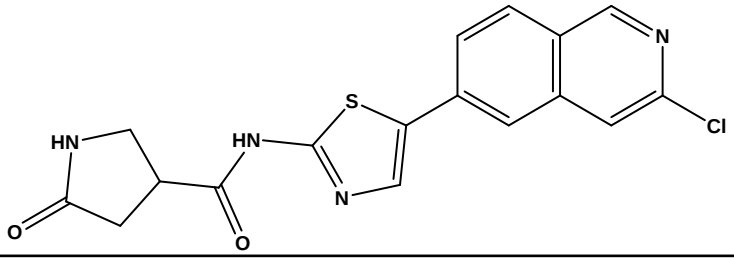
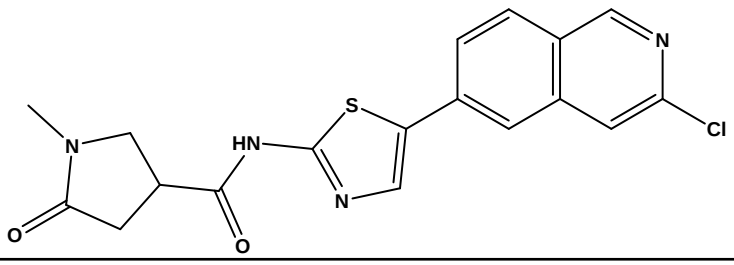
	0,396	384,2
	0,750	344,2
	0,578	305,1
 2-metil-N-[5-(2-metilquinazolin-7-il)-1,3-tiazol-2-il]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c] pirrol-5-carboxamida	0,380	394,3
	0,85	395,2

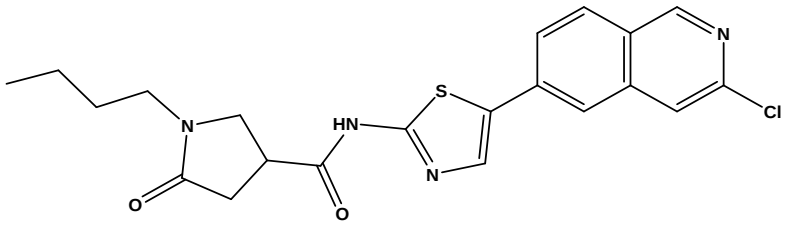
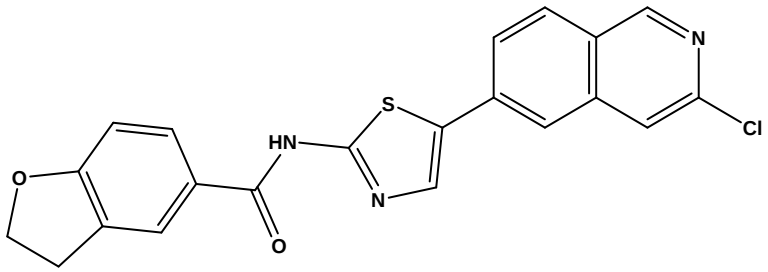
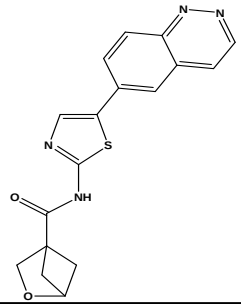
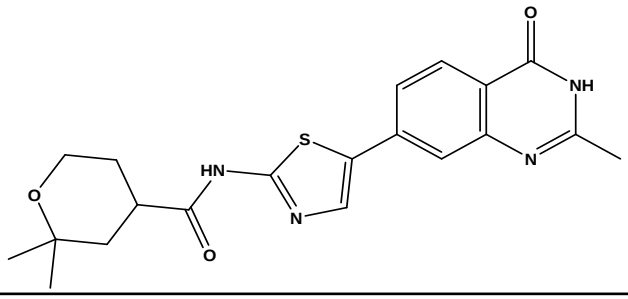
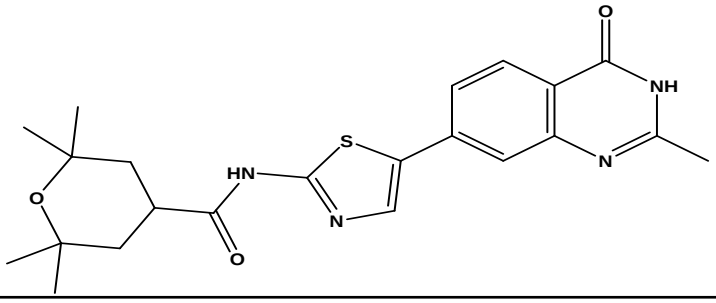
	0,77	395,2
	0,83	401,1
	0,57	372,0
	0,72	359,0
	0,79	328,1

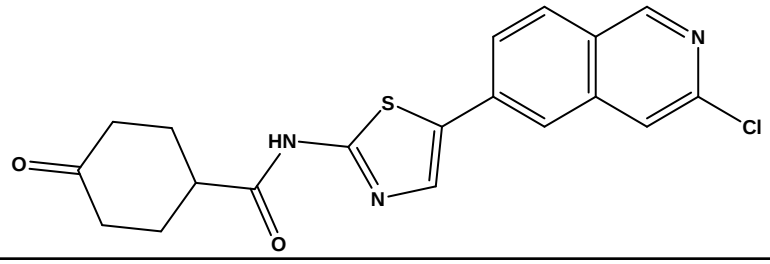
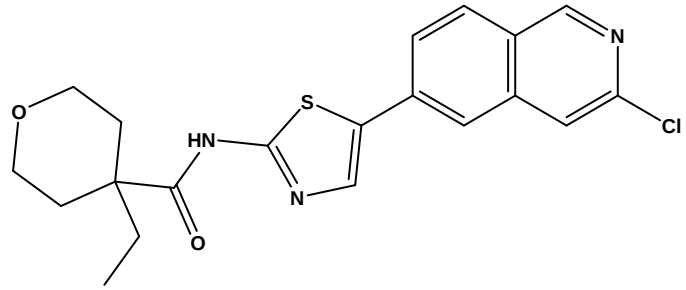
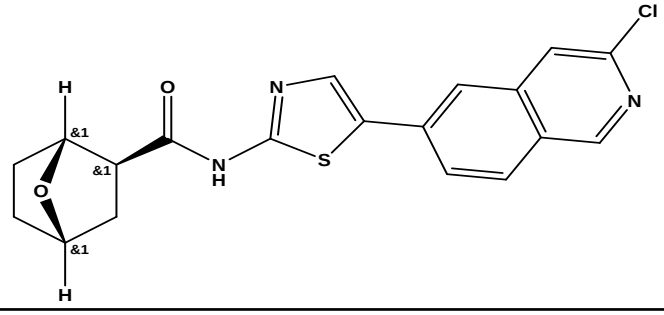
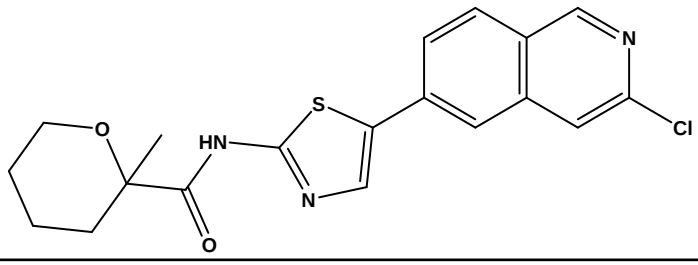
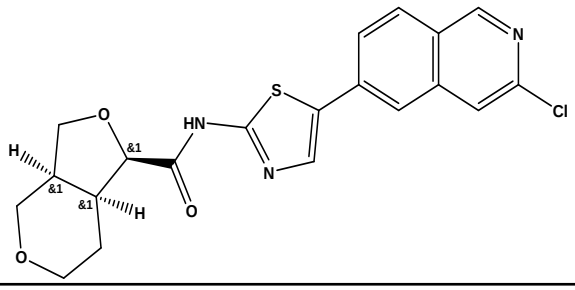
	0,726	333,1
	0,733	331,1
	0,362	225,1
	0,382	239,1
	0,465	253,1

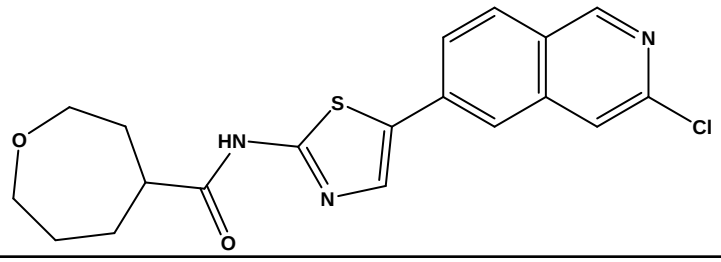
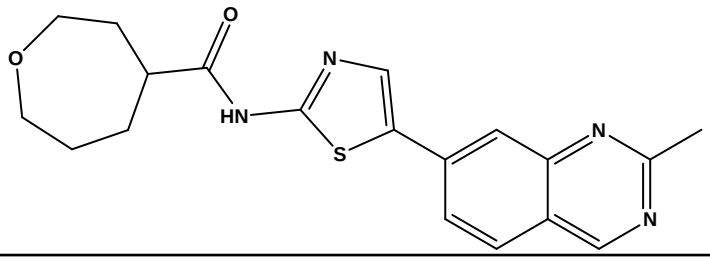
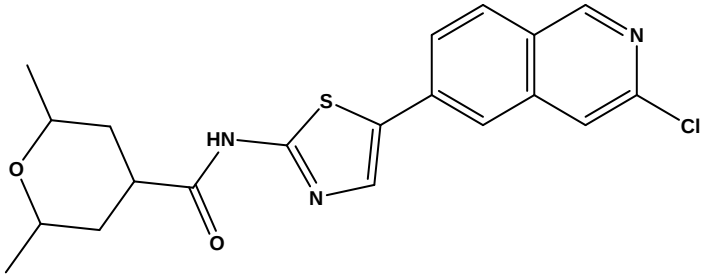
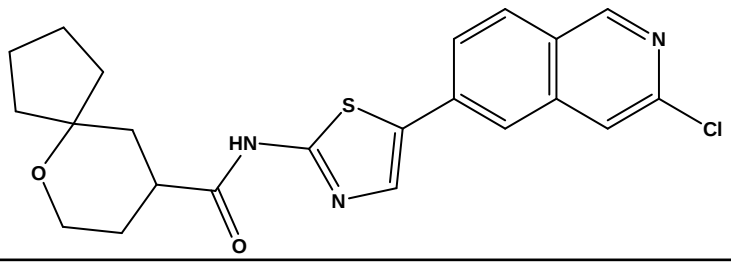
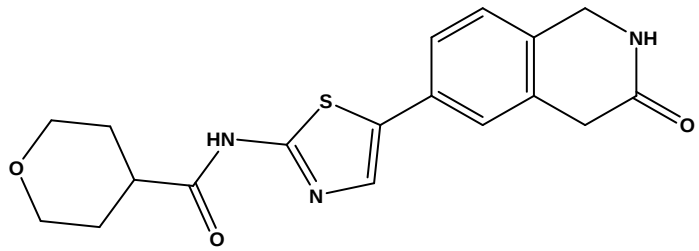
	0,618	383,3
	0,536	357,3
	0,533	353,3
	0,453	378,4
	0,521	410,5

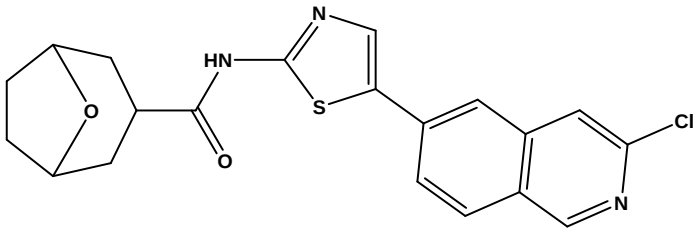
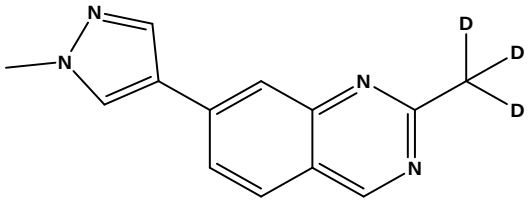
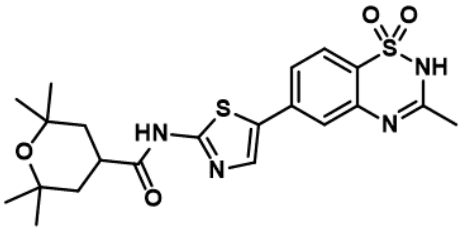
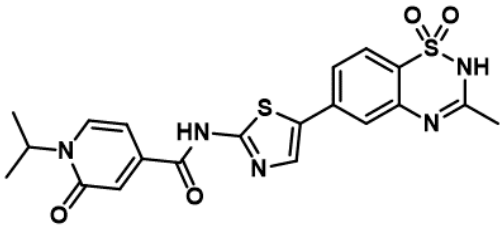
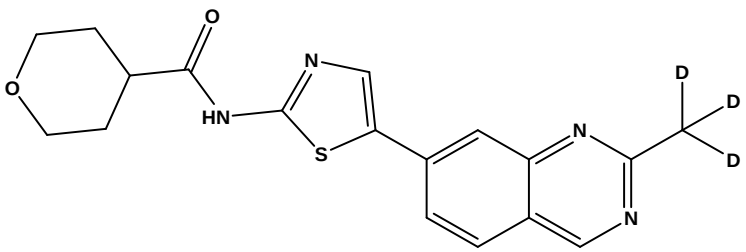
	0,747	375,1
	0,849	403,1
	0,428	356,1
	0,58	384,3
	0,827	390,2

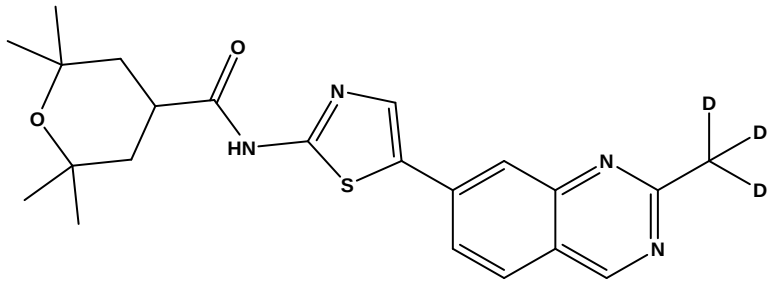
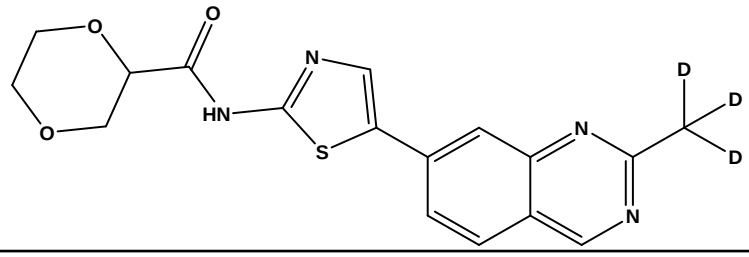
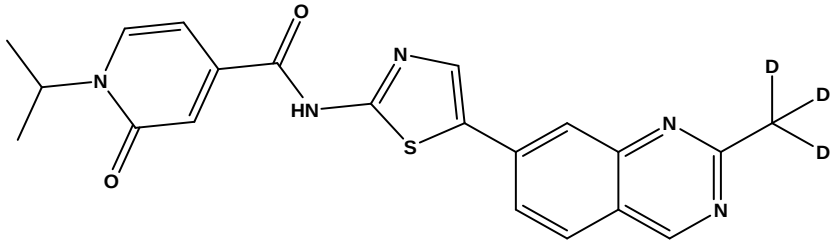
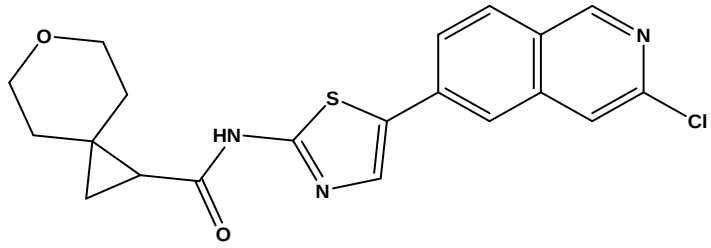
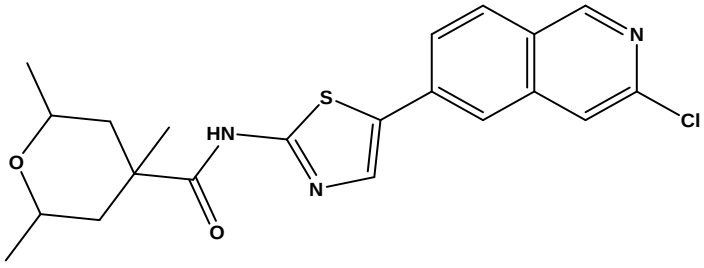
	0,780	372,1
	0,768	360,1
	1,063	428,1
	0,662	373,1
	0,704	387,1

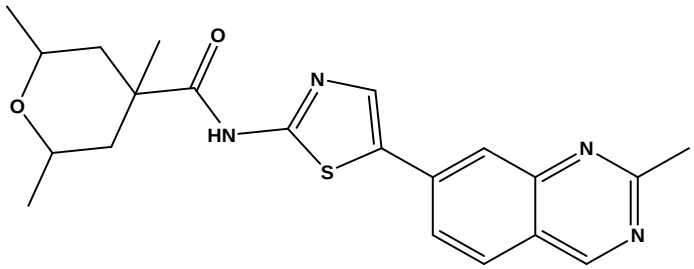
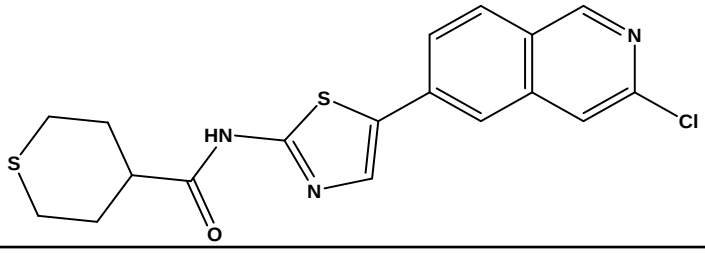
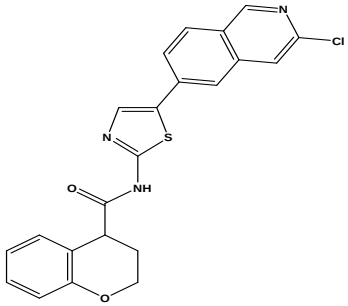
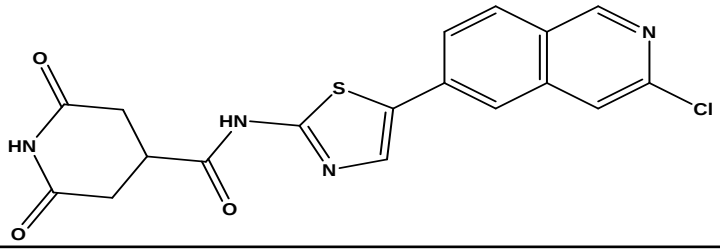
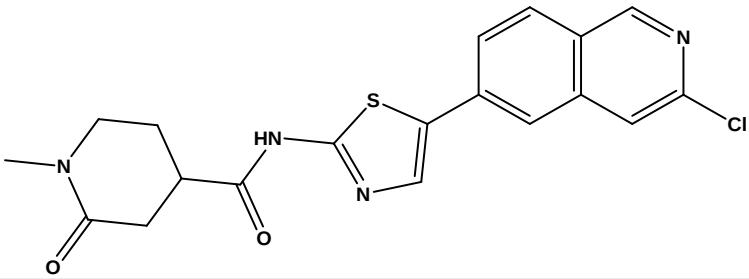
	0,856	429,1
	0,938	408,2
	0,555	339,1
	0,56	399,1
	0,64	427,2

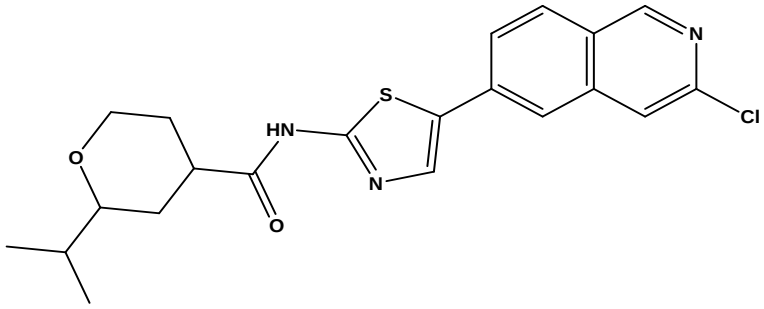
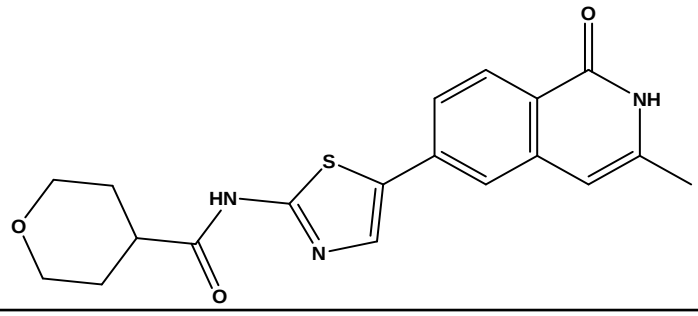
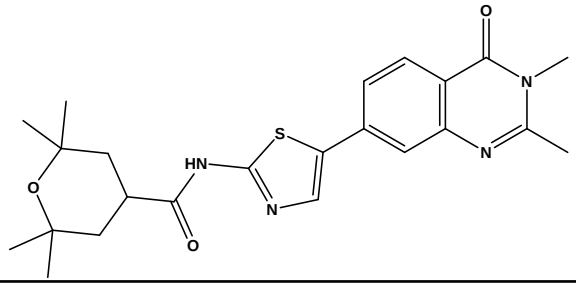
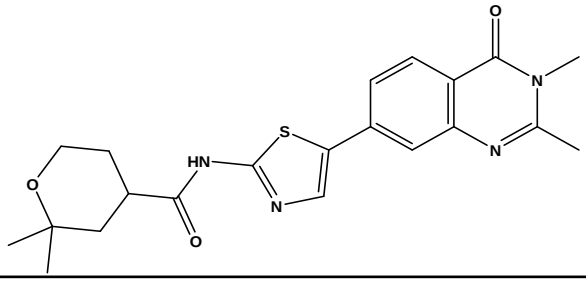
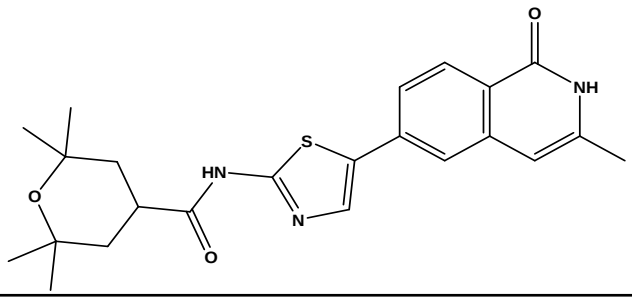
	0,790	386,1
	0,898	402,1
	0,807	386,1
	0,962	388,1
	0,811	416,1

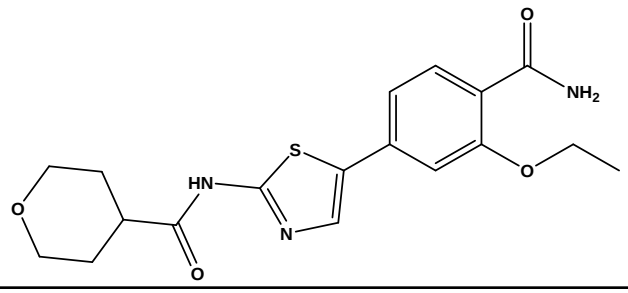
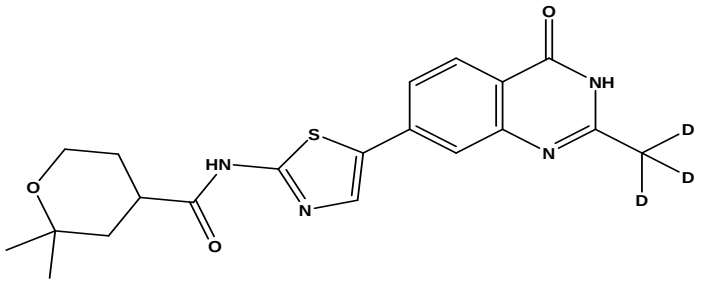
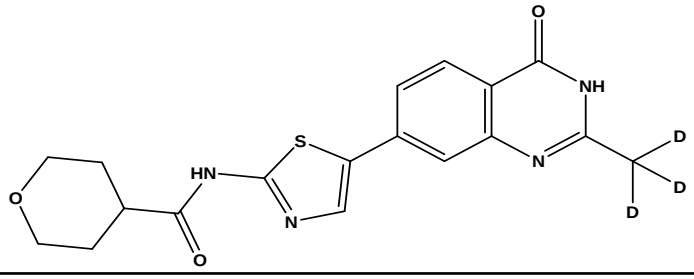
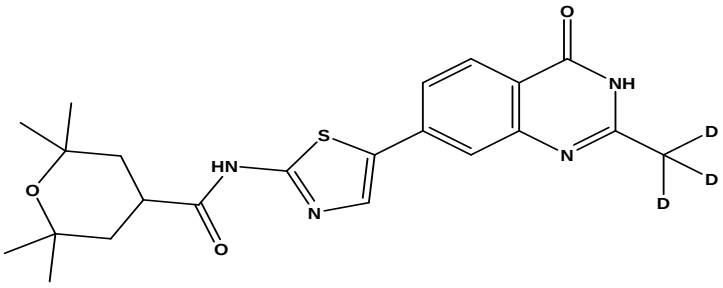
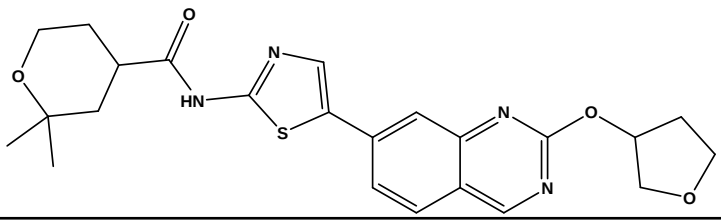
	0,829	388,1
	0,501	369,1
	0,866	402,3
	0,933	428,3
	0,562	358,3

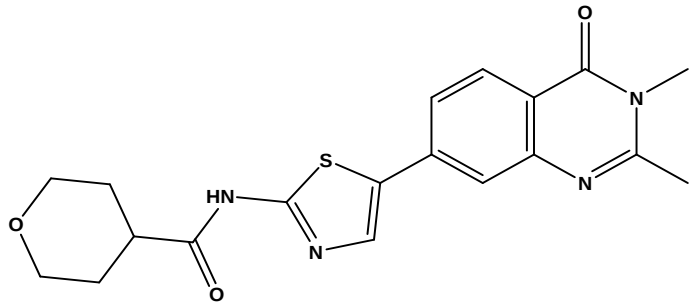
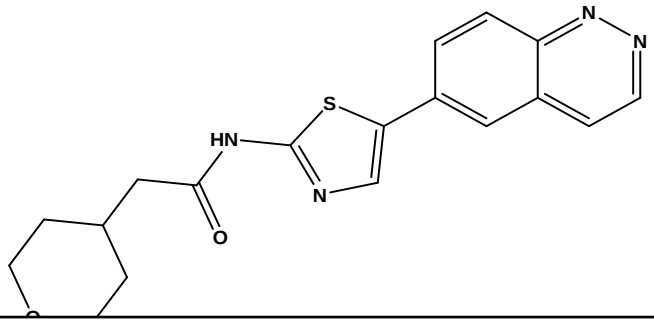
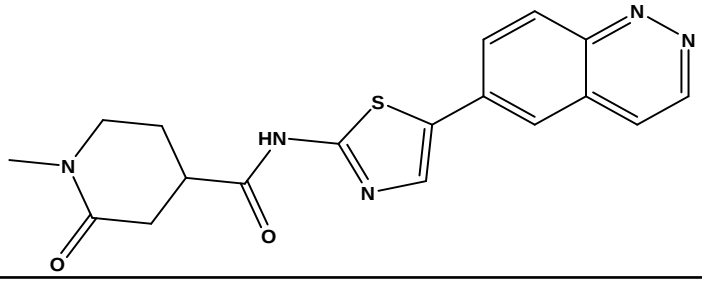
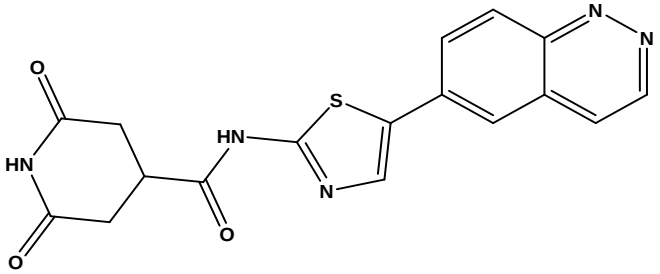
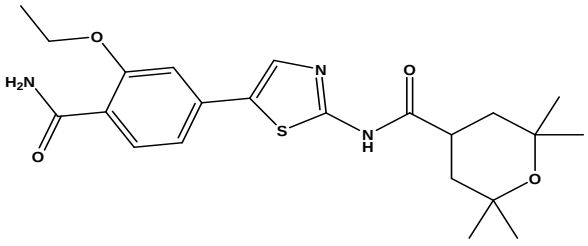
	0,823	400,1
	0,475	228,3
	0,683	463,0
	0,370	458,1
	0,522	358,2

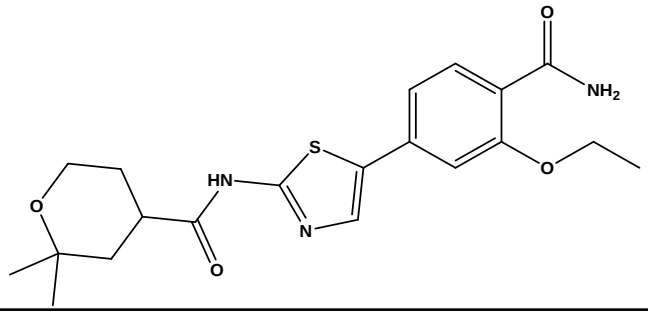
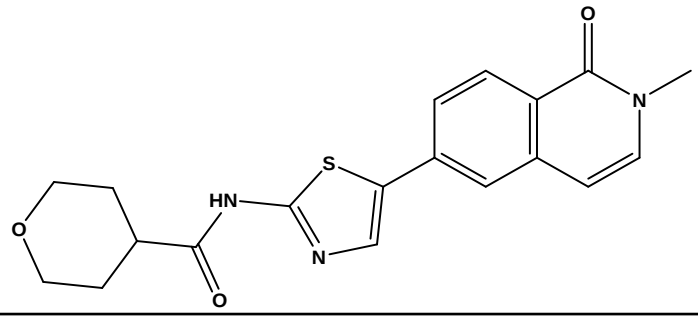
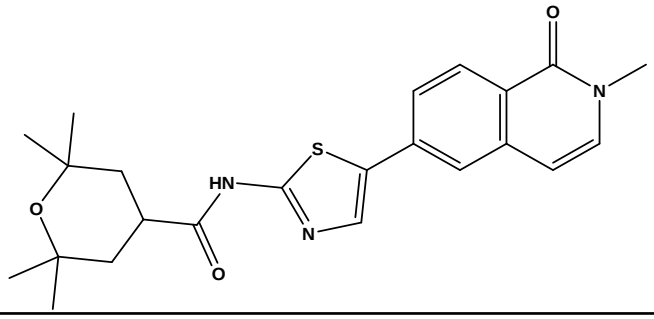
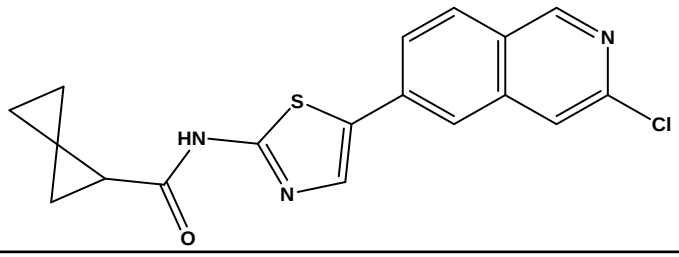
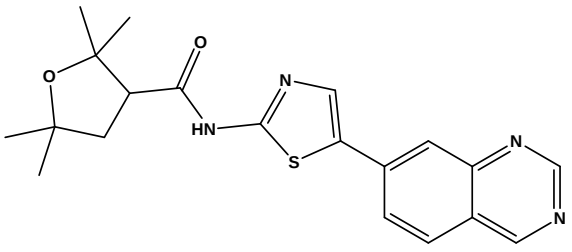
	0,710	414,5
	0,524	360,2
	0,506	409,2
	0,816	400,1
	0,920	416,3

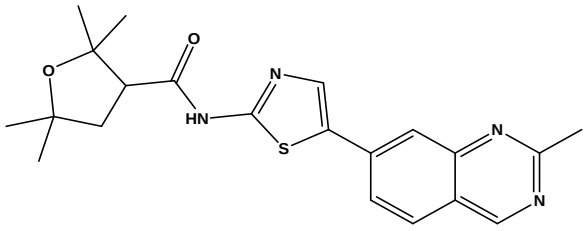
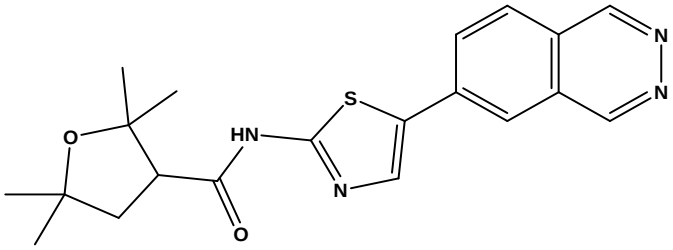
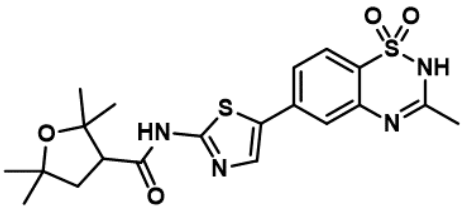
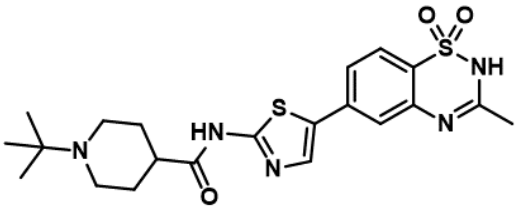
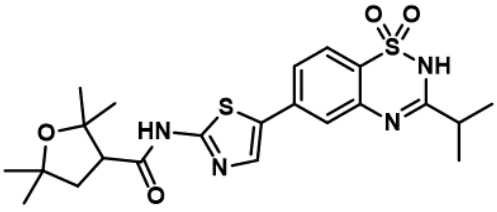
	0,576	415,4
	0,832	389,9
	0,912	422,2
	0,669	401,3
	0,716	401,3

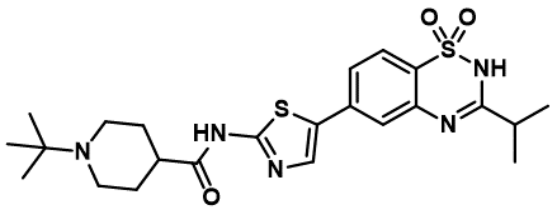
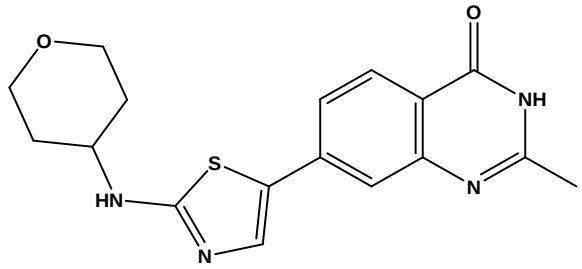
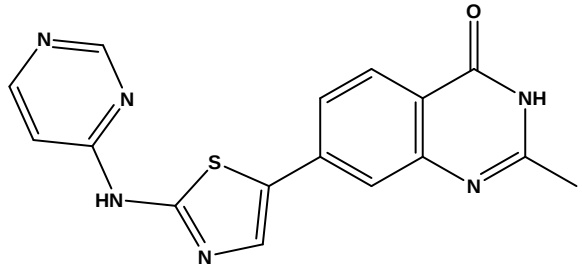
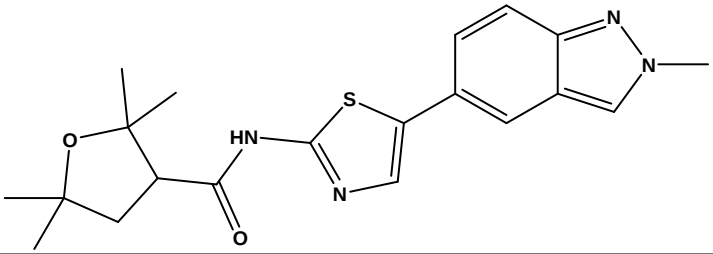
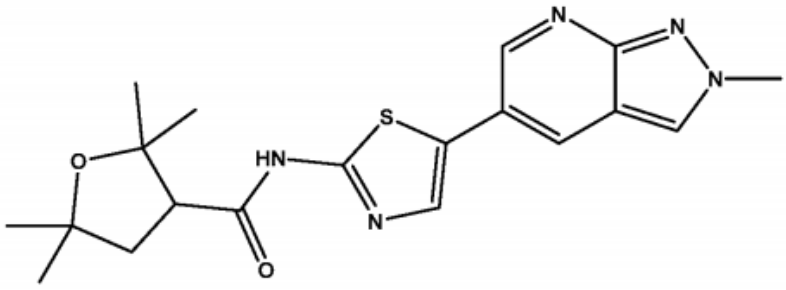
	0,935	416,3
	0,654	370,3
	0,700	441,4
	0,614	413,4
	0,703	426,3

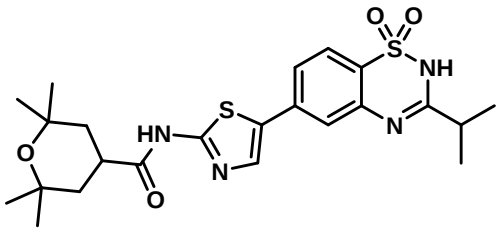
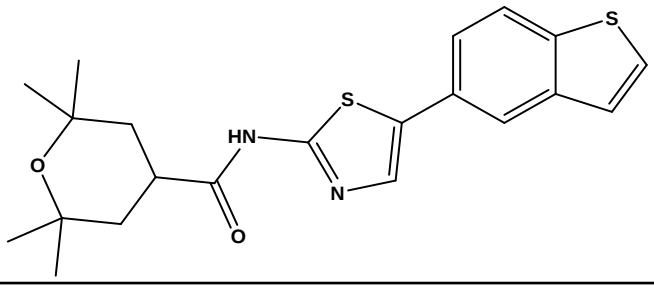
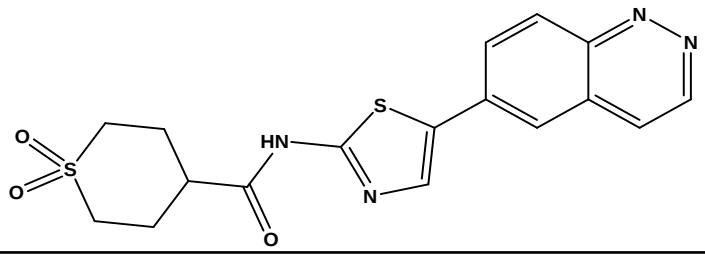
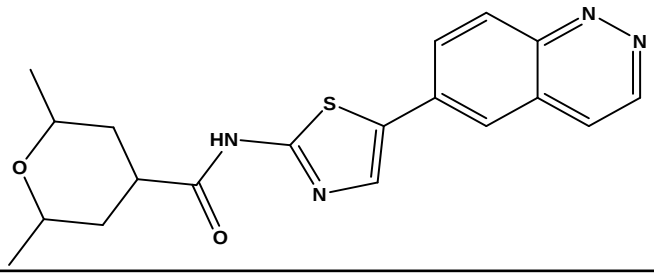
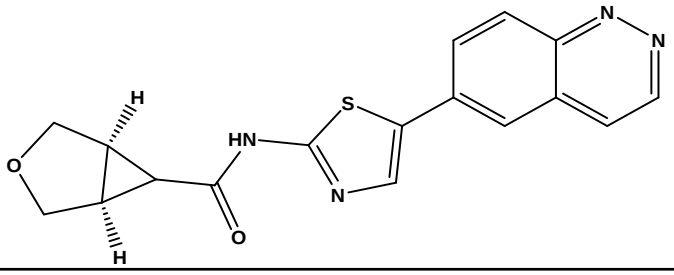
	0,626	376,2
	0,56	402,1
	0,49	374,3
	0,65	430,2
	0,77	455,3

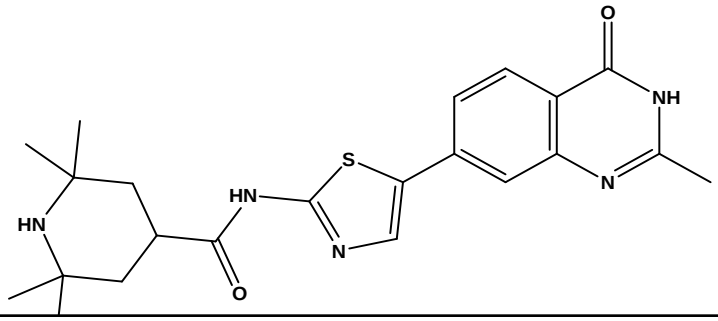
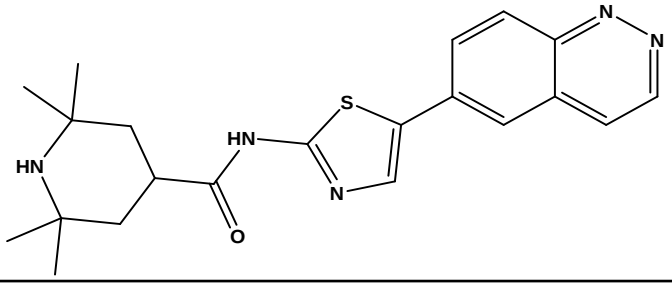
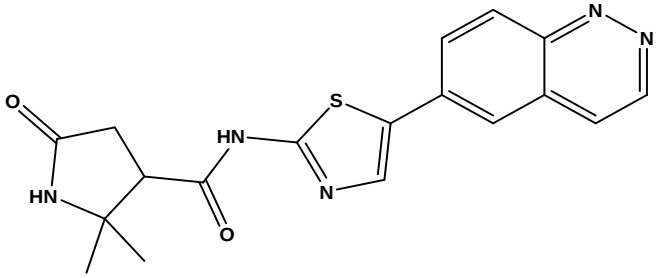
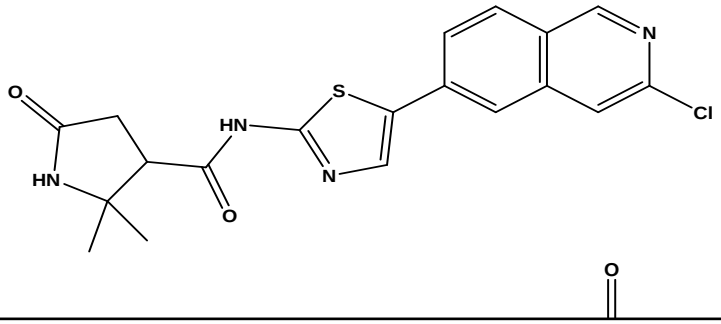
	0,545	385,4
	0,589	355,3
	0,519	368,1
	0,470	368,1
	0,791	432,4

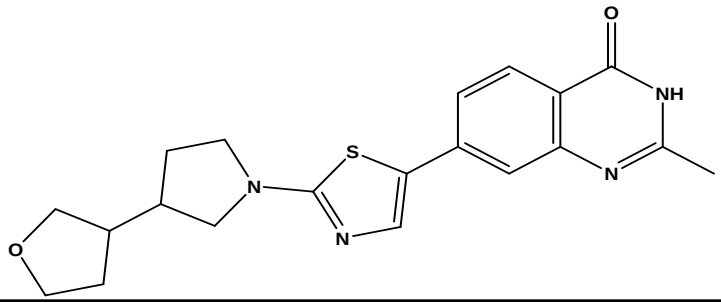
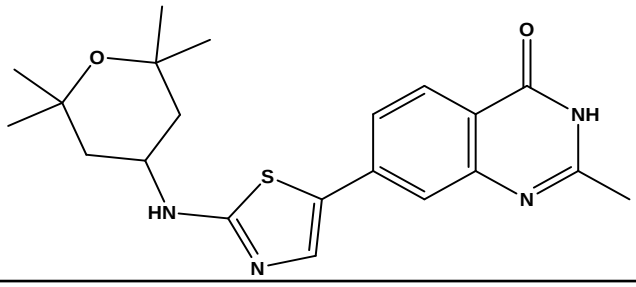
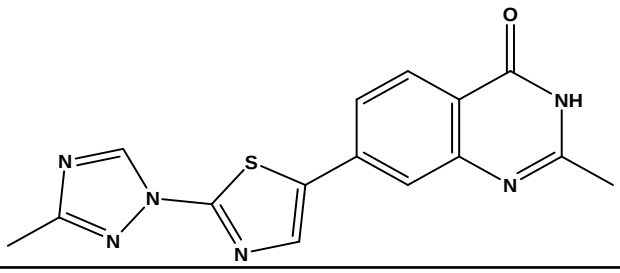
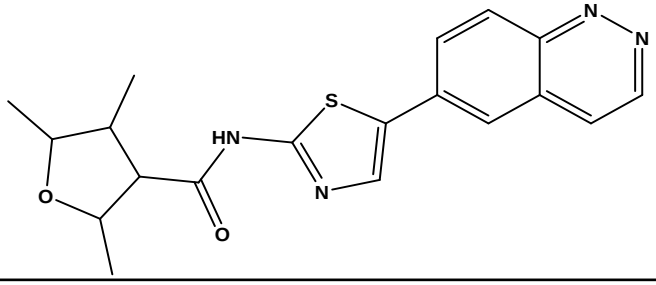
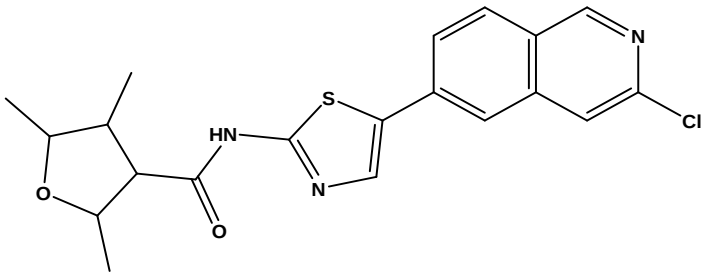
	0,695	404,3
	0,646	370,2
	0,79	426,2
	0,873	356,1
	0,640	383,2

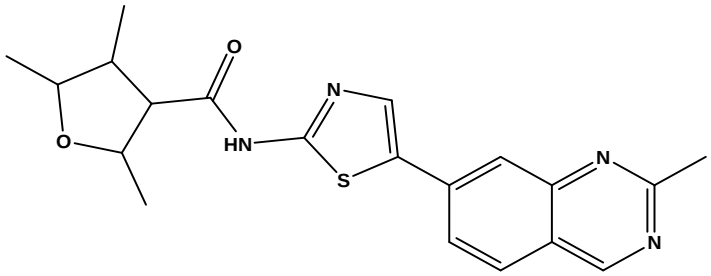
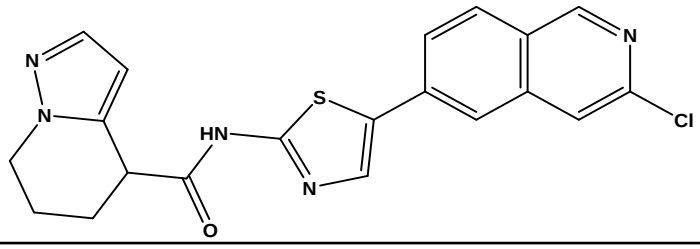
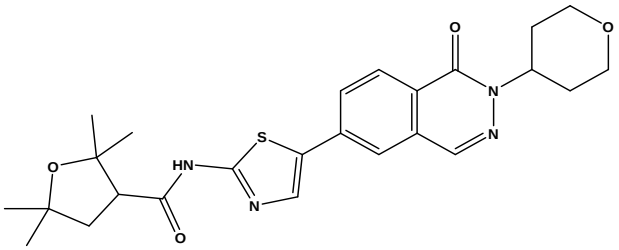
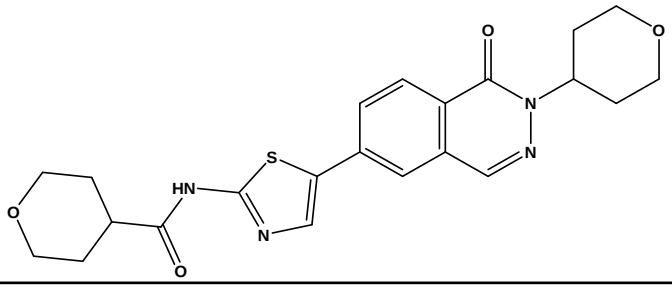
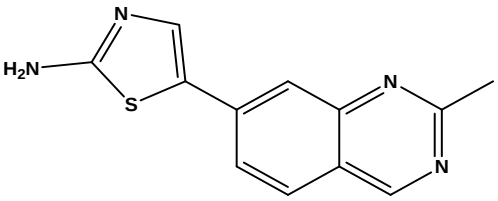
	0,576	397,2
	0,580	383,2
	0,671	448,5
	0,444	461,6
	0,758	477,2

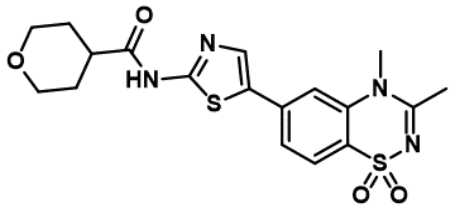
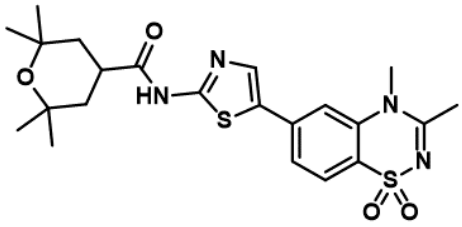
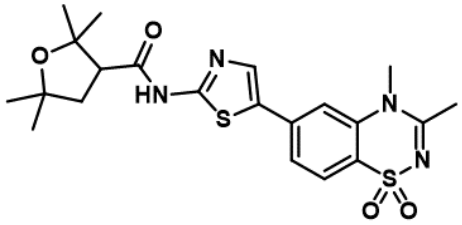
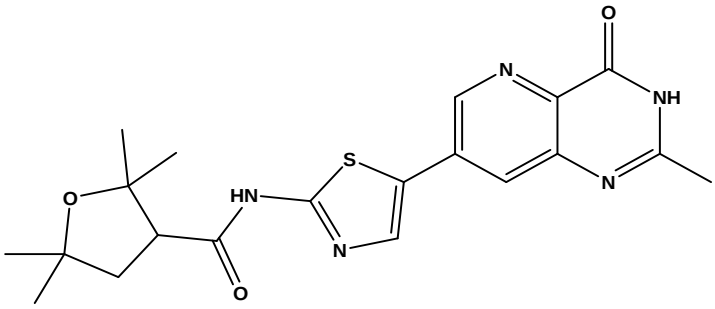
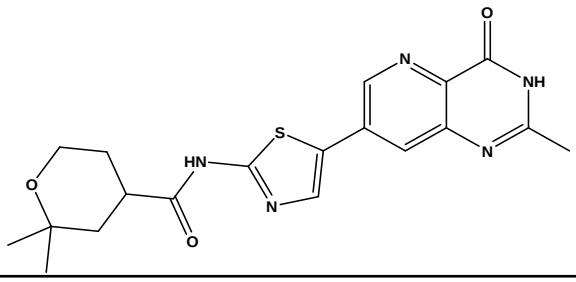
	0,515	490,2
	0,40	343,0
	0,40	337,1
	0,738	385,4
	0,632	386,2

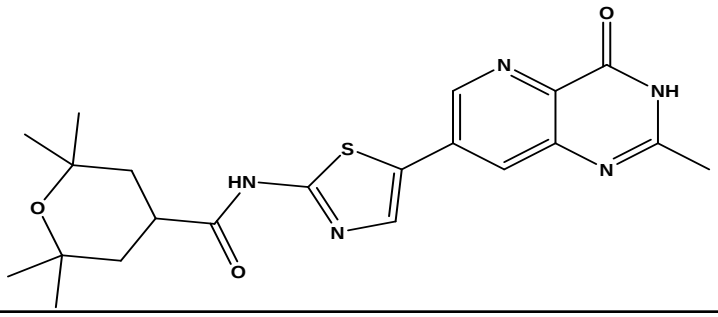
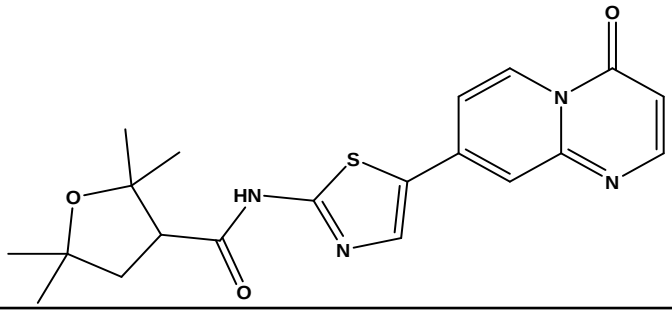
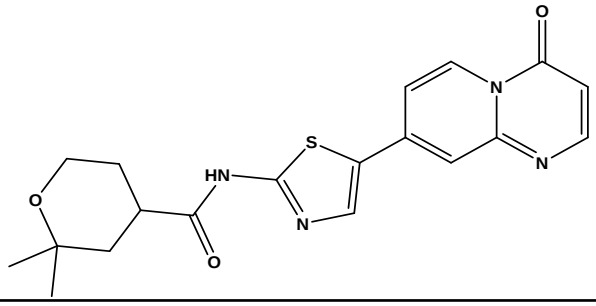
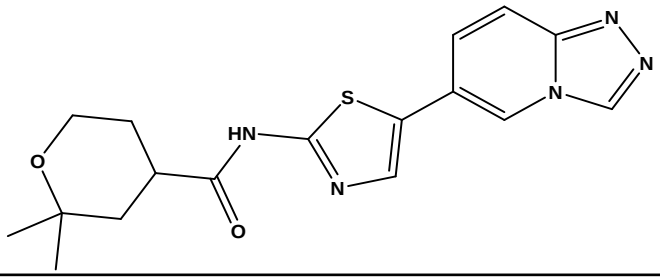
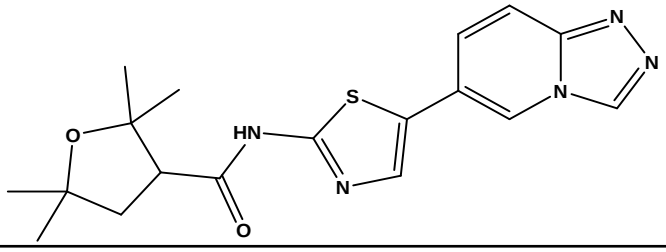
	0,745	491,0
	0,989	401,2
	0,508	389,3
	0,633	369,4
	0,577	339,1

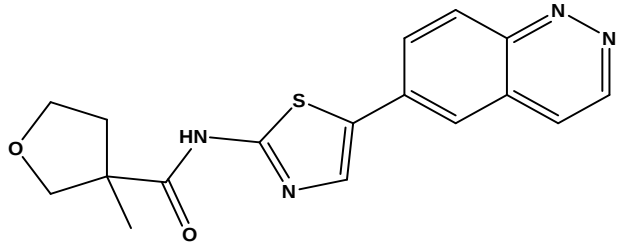
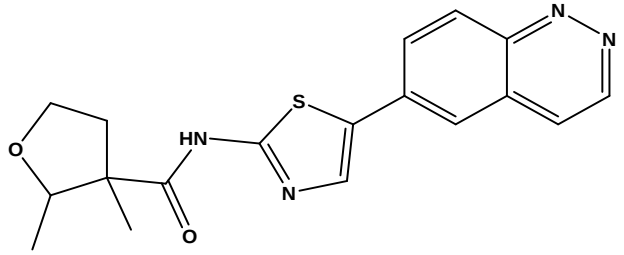
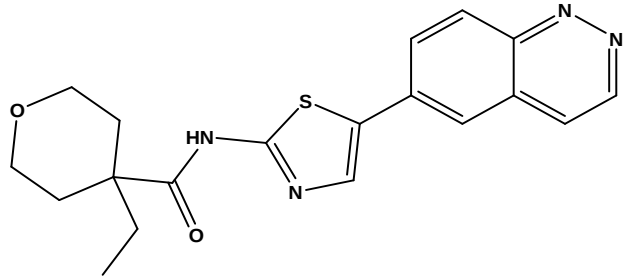
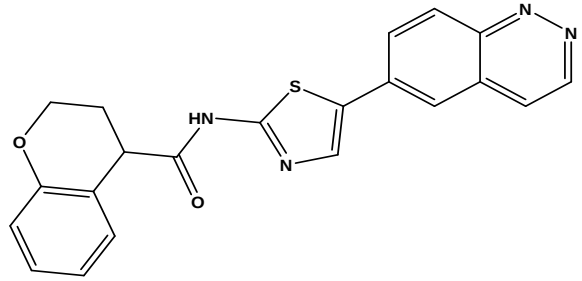
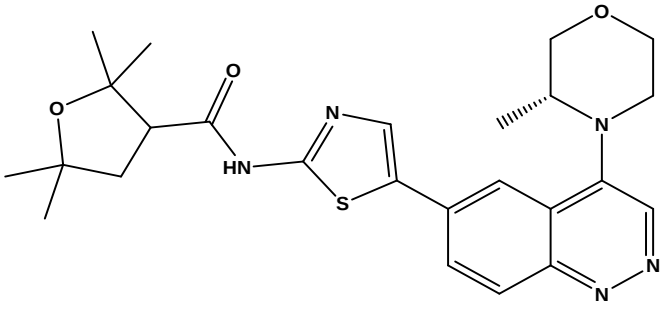
	0,45	426,2
	0,479	396,2
	0,504	368,4
	0,705	401,1
	0,54	385,1

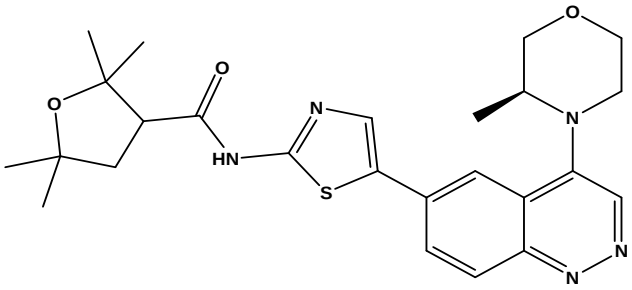
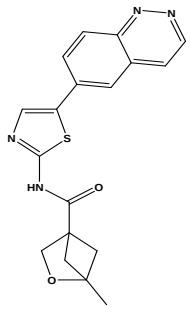
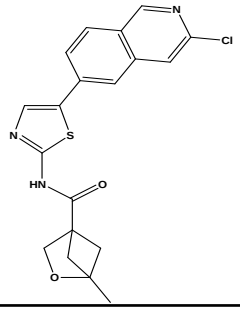
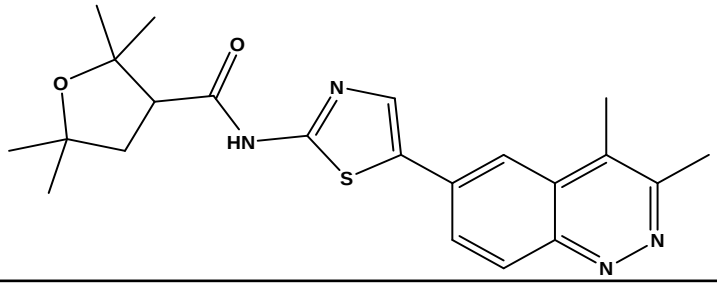
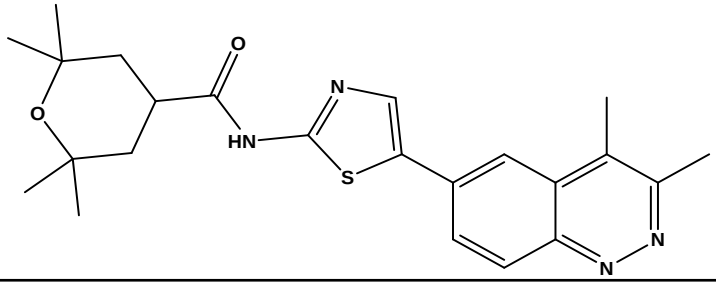
	0,467	383,4
	0,573	399,2
	0,555	325,1
	0,646	369,4
	0,842	402,4

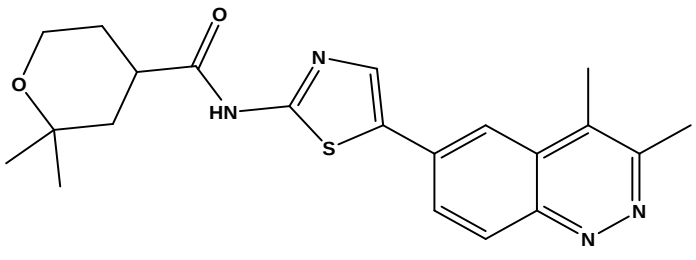
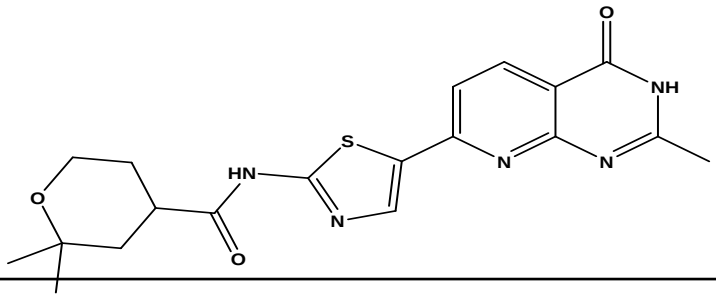
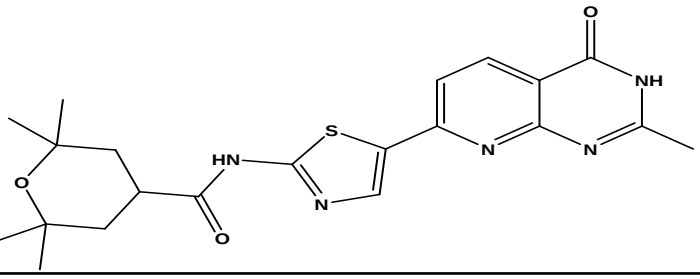
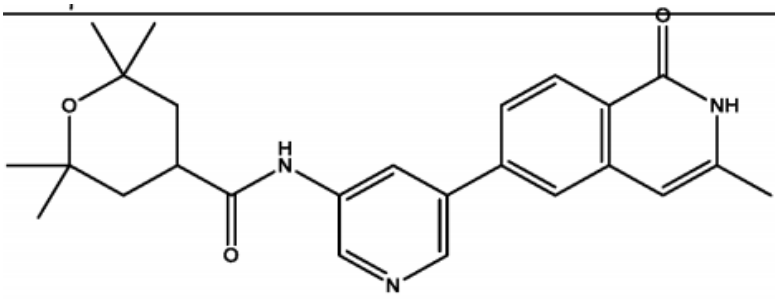
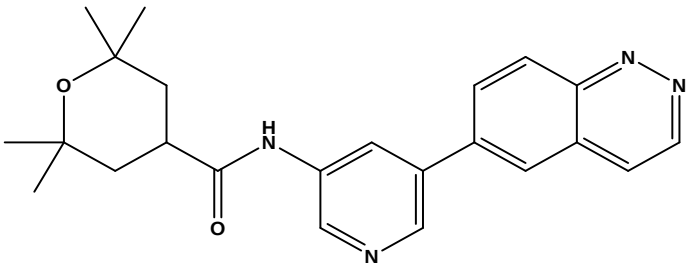
	0,527	401,4
	0,765	410,3
	0,96	483,2
	0,96	441,1
	0,19	243,3

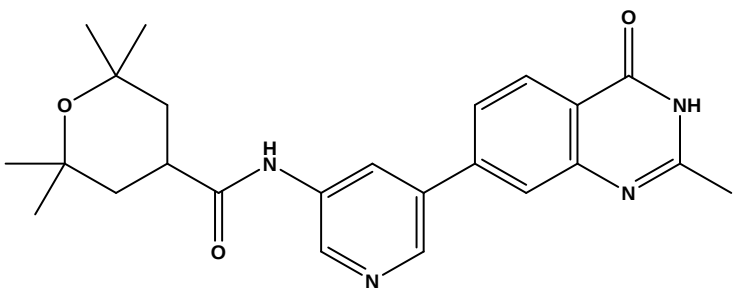
	0,559	421,1
	0,726	477,2
	0,683	463,1
	0,584	414,2
	0,542	400,1

	0,624	428,2
	0,54	399,4
	0,50	385,4
	0,507	358,2
	0,555	372,2

	0,574	341,1
	0,612	355,1
	0,635	369,2
	0,693	389,1
	0,57	482,1

	0,56	482,1
	0,577	353,1
	0,778	386,1
	0,646	411,2
	0,681	425,2

	0,595	397,2
	0,534	400,4
	0,574	428,4
	0,632	420,5
	0,609	391,5

	0,635	421,3

Ensayo de inhibición de DYRK1A

Materiales

DYRK1A – Invitrogen # PV4105

Péptido Ser/Thr 18 – Invitrogen # PR8227U

Péptido Phos-Ser/Thr 18 – Invitrogen # PR8229U

Placa de ensayo – PerkinElmer # 6007279

ATP-Sigma # A7699-5G

Reactivo de desarrollo A – Invitrogen # PR5194B

Tampón de desarrollo – Invitrogen # PR4876B

Preparación de compuesto

1. Los compuestos de prueba se diluyeron a 1 mM en DMSO.
2. El stock se diluyó aún más tres veces usando la plataforma Echo
3. 100 nL de DMSO en las Columnas 1 y 24 y 100 nL de diluciones de compuestos en las Columnas 2-23 en una placa.

Procedimiento de ensayo

1. Agregar 5 µl de mezcla de enzima y sustrato a cada pocillo de los pocillos de la columna 2-23 y A24-H24 de la placa de ensayo de 384 pocillos;
2. Añadir 5 µL de control de fosforilación al 0% a los pocillos A1-H1 e I24-P24 de la placa de ensayo;
3. Añadir 5 µL de control de fosforilación al 100% a los pocillos I1-P1 de la placa de ensayo;
4. Girar la placa de ensayo (1000 rpm, 1 minuto a 23 °C);
5. Incubar la enzima con los compuestos durante 15 minutos a 23 °C;
6. Agregar 5 µL de solución de ATP a cada pocillo de la placa de ensayo;
7. Girar la placa de ensayo (1000 rpm, 1 minuto a 23 °C);
8. Incubar la placa de ensayo durante 90 minutos a 23 °C;

9. Agregar 10 µL de reactivo de desarrollo A a cada pocillo de la placa de ensayo;

10. Centrifugar la placa a 1000 rpm durante unos 15 segundos y sellar una película sobre la placa de ensayo. Incubar la placa de ensayo durante 30 minutos a 23 °C.

11. Leer las placas de ensayo en Envision (consulte las tablas A, B y C).

Concentraciones finales de compuestos

Tampón de ensayo: Hepes 50 mM pH 7,5, $MgCl_2$10 mM, EDTA 1 mM, Brij-35 al 0,01 %

DYRK1A: 1 nM

ATP: 20 µM

Péptido Ser/Thr 18: 2 µM

Tiempo de reacción: 90 minutos

Tabla A. Inhibición de DYRK1 por compuestos seleccionados de fórmula (I)

(A ≤ 10 nM; 10 nM < B ≤ 100 nM; 100 nM < C ≤ 1 µM; D > 1 µM)

Número de compuesto	**IC_{50} de DYRK1 (nM)**	**Número de compuesto**	**IC_{50} de DYRK1 (nM)**
1	B	**56**	A
2	A	**57**	A
3	B	**58**	A
4	B	**59**	A
5	B	**60**	C
6	C	**61**	C
7	C	**62**	B
8	B	**63**	B
9	A	**64**	B
10		**65**	D
11	A	**66**	C
12	A	**67**	D
13	A	**68**	C
14	A	**69**	C
15	A	**70**	C
16	A	**71**	B

17	A	**72**	A
18	A	**73**	A
19	A	**74**	B
20	A	**75**	B
21	B	**76**	C
22	D	**77**	B
23	B	**78**	B
24	B	**79**	A
25	B	**80**	A
26	A	**81**	A
27	A	**82**	A
28	A	**83**	A
29	A	**84**	A
30	A	**85**	A
31	C	**86**	A
32	A	**87**	
33	A	**88**	C
34	A	**89**	B
35	A	**90**	
36	B	**91**	C
37	B	**92**	A
38	B	**93**	A
39	B	**94**	C
40		**95**	A
41	A	**96**	A
42	A	**97**	A
43		**98**	C
44	B	**99**	D
45	C	**100**	C
46		**101**	D

47	C	**102**	D
48	C	**103**	D
49		**104**	B
50	C	**105**	B
51	A	**106**	B
52	A	**107**	B
53	A	**108**	B
54	A	**109**	D
55	A		

Tabla A. Inhibición de DYRK1 por compuestos seleccionados de fórmula (II)

(A ≤ 100 nM; 100 nM < B ≤ 250 nM; 250 nM < C ≤ 1 µM; D > 1 µM) ND = no determinado

Número de compuesto	**IC_{50} de DYRK1**
1	B
2	A
3	D
4	ND
5	C
6	D
7	D
8	A
9	B
10	B
11	B
12	B
13	B
14	C
15	B
16	A
17	A

18	B
19	A
20	A
21	A
22	ND
23	A
24	D
25	ND
26	ND
27	ND
28	A
29	B
30	ND
31	B
32	A
33	ND
34	A
35	B
36	ND
37	D
38	ND
39	C
40	D
41	ND
42	D
43	D
44	C
45	C
46	B
47	C

48	ND
49	D
50	ND
51	A
52	ND
53	A
54	A
55	D
56	A
57	A
58	B
59	C

Tabla C. Inhibición de DYRK1 por compuestos seleccionados de fórmula (III)

(A ≤ 500 nM; 500 nM < B ≤ 1,5 µM; 1,5 µM < C ≤ 5 µM; D > 5 µM)

Número de compuesto	**IC_{50} de DYRK1 (nM)**
1	A
2	B
3	C
4	A
5	C
6	ND
7	ND
8	ND
9	ND
10	ND
11	D
12	D
13	A
14	D
15	D

16	D
17	D
18	D
19	D
20	D
21	D
22	D
23	D
24	ND