

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 985 706**

51 Int. Cl.:

C07D 333/34 (2006.01)

C07D 277/36 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.02.2017** **PCT/GB2017/050421**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.08.2017** **WO17141049**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2017** **E 17706871 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024** **EP 3416956**

54 Título: **Derivados de metilamina como inhibidores de lisil oxidasa para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

19.02.2016 GB 201602934

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

07.11.2024

73 Titular/es:

**THE INSTITUTE OF CANCER RESEARCH: ROYAL
CANCERHOSPITAL (100.0%)
123 Old Brompton Road
London SW7 3RP, GB**

72 Inventor/es:

**SPRINGER, CAROLINE;
MARAIS, RICHARD;
NICULESCU-DUVAZ, DAN;
LEUNG, LEO;
SMITHEN, DEBORAH;
CALLENS, CEDRIC y
TANG, HAORAN**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 985 706 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de metilamina como inhibidores de lisil oxidasa para el tratamiento del cáncer

Esta invención se refiere a compuestos. Más específicamente, la invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de la lisil oxidasa (LOX) y de miembros de la familia similar a la lisil oxidasa (LOXL) (LOXL1, LOXL2, LOXL3, LOXL4), a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, y a los compuestos para uso en el tratamiento de afecciones mediadas por LOX y LOXL, por ejemplo cáncer.

Antecedentes

LOX (proteína-6-lisina-oxidasa; EC 1.4.3.13) es una enzima extracelular que cataliza la desaminación oxidativa de las aminas primarias de lisina e hidroxilisina en proteínas como el colágeno y la tropoelastina para generar peptidil-[α]-aminoadípico-[δ]-semialdehído, un aldehído que se condensa espontáneamente para formar enlaces cruzados entre e intra cadenas (Lucero y Kagan 2006). LOX regula la maduración de las proteínas en la matriz extracelular (ECM), contribuyendo así a la resistencia a la tracción y la función de la ECM y, por lo tanto, desempeña un papel importante en la remodelación del tejido conectivo. Se han reportado otras proteínas como sustratos para la oxidación por LOX, como el factor de crecimiento de fibroblastos básico, PDGFR-β y otras proteínas catiónicas (Kagan y Li 2003, Li, Nugent et al. 2003, Lucero y Kagan 2006, Lucero, Ravid et al. 2008).

LOX se secreta como una proteína precursora que es procesada proteolíticamente por las proteinasas C del procólgeno (proteína morfogenética ósea 1 - BMP-1) y la proteína tipo tolóide de los mamíferos (mTLL-1) (Uzel, Scott et al. 2001) para generar un propéptido de 18 kDa y la enzima LOX activa de 32 kDa (Lucero y Kagan 2006). El dominio catalítico contiene cobre y un cofactor lisina-tirosilquinona (LTQ). LTQ se forma por oxidación postraduccional de una tirosina del sitio catalítico (Tyr349), que luego se condensa en una lisina, también dentro del sitio catalítico (Lys314), para formar una modificación covalente estable que es una parte esencial del mecanismo catalítico (Lucero y Kagan 2006) (Kagan y Li 2003).

LOX es parte de una familia de proteínas que consiste en cinco parálogos, LOX, tipo LOX 1 [LOXL1], tipo LOX 2 [LOXL2], tipo LOX 3 [LOXL3] y tipo LOX 4 [LOXL4], todos contienen una región catalítica conservada. Las enzimas LOX desempeñan un papel crucial en el mantenimiento de la estabilidad de la ECM, al iniciar y regular la reticulación de colágenos y elastina dentro de la matriz extracelular (ECM). La actividad de estas enzimas es clave para mantener las características normales de tracción y elasticidad del tejido conectivo de muchos sistemas de órganos del cuerpo. La expresión de LOX disminuye durante el envejecimiento, lo que indica que su actividad es especialmente importante durante el desarrollo.

Además de su papel en la remodelación de tejidos, LOX también desempeña un papel fundamental en el cáncer primario y la metástasis. Los estudios han demostrado que la LOX juega un papel fundamental en el crecimiento de tumores primarios en el cáncer colorrectal y de pulmón (Gao, Xiao et al. 2010, Baker, Cox et al. 2011) y glioblastoma (Mammoto, Jiang et al. 2013).

La expresión de LOX está elevada en más del 70 % de los pacientes con cáncer de mama con enfermedad de receptor de estrógeno negativo, en el 80 % de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, en el 33 % de los carcinomas colorrectales primarios (CRC) y en el 48 % de los tejidos metastásicos de pacientes con CRC. (Baker, Cox et al. 2011), y en pacientes con carcinoma hepatocelular cirrótico (HCC) con antecedentes de alcoholismo (Huang, Ho et al. 2013). Como se analiza con más detalle en la descripción, LOX también se sobreexpresa en muchos otros cánceres, incluidos cánceres de pulmón, próstata y páncreas.

La expresión elevada de LOX también se asocia con metástasis y disminución de la supervivencia del paciente (Baker, Cox et al. 2011, Wilgus, Borczuk et al. 2011)

Otros miembros de la familia LOX han sido implicados en enfermedades proliferativas como el cáncer. LOXL2 es otro miembro de la familia LOX que participa en el entrecruzamiento de colágenos extracelulares y elastina (Vadasz, Kessler et al. 2005) (Kim, Kim et al. 2010). Además de la región C-terminal conservada, la proteína LOXL2 tiene regiones ricas en cisteína del receptor eliminador que se encuentran comúnmente en los receptores de la superficie celular y las moléculas de adhesión, así como un dominio similar al receptor de citoquinas.

Se ha encontrado que la expresión de LOXL2 está sobreexpresada en carcinomas de mama, gástrico, colon, esófago, cabeza y cuello, pulmón y laringe, como se revisó en Barker et al (Barker, Cox et al. 2012) y en carcinoma de células renales (Hase, Jingushi et al. 2014) (Nishikawa, Chiyomaru et al. 2015).

Los estudios han sugerido que LOX y LOXL2 no se compensan entre sí, ya que la manipulación de la expresión de LOX no afectó los niveles de LOXL2 en un modelo de cáncer colorrectal (Baker, Cox et al. 2011). Así, si bien LOX y LOXL2 participan en procesos extracelulares similares, parece que tienen funciones distintas.

Se encontró que LOXL1 está sobreexpresado en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) metastásico, y el fenotipo metastásico puede reducirse mediante la inhibición con ARNip de LOXL1 (Lee, Kim et al. 2011).

El ARNm de LOXL3 se expresó en células de cáncer de mama altamente invasivas Hs578T, pero no en células de cáncer de mama poco invasivas y no metastásicas MCF7 y T47D (Kirschmann, Seftor et al. 2002). La sobreexpresión de LOXL3 en células epiteliales MDCK induce un proceso de transición epitelial-mesenquimatoso (EMT), que es un paso clave en la progresión de la metástasis (Peinado, Del Carmen Iglesias-de la Cruz et al. 2005).

En un estudio sobre los niveles de ARNm de LOXL4 en carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, se detectó una alta expresión del gen LOXL4 en el 71 % de todos los carcinomas y sólo en el 9 % de las muestras de mucosa sanas, lo que indica que LOXL4 puede servir como un agente molecular selectivo. marcador en carcinoma primario y metastásico de cabeza y cuello (Scola y Gorogh 2010). La sobreexpresión de LOXL4 se demostró en HNC invasivo y reveló una correlación significativa entre la expresión de LOXL4 y las metástasis en los ganglios linfáticos locales y los estadios tumorales superiores (Goeroegh, Weise et al. 2007). LOXL4 promueve la metástasis en el cáncer gástrico (Li, Zhao et al. 2015). Se ha descubierto que LOXL4 junto con LOXL2 son necesarios para la formación de nichos metastásicos en un modelo de ratón ortotópico de mama (Wong, Gilkes et al. 2011).

LOX y LOXL están implicados en enfermedades fibróticas, como fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis cardíaca, mielofibrosis y esclerodermia. Tanto LOX como LOXL se expresan altamente en áreas fibróticas, en miofibroblastos circundantes y en suero de pacientes con condiciones fibróticas (Kagan 1994) (Kim, Peyrol et al. 1999) (Siegel, Chen et al. 1978) (Jourdan-Le Saux, Gleyzal et al. 1994) (Murawaki, Kusakabe et al. 1991).

LOX también está implicado en enfermedades cardiovasculares. Como se analiza en la descripción detallada de la invención, la inhibición de LOX puede resultar beneficiosa en el tratamiento o prevención de afecciones cardiovasculares, incluyendo enfermedad cardíaca hipertensiva, insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca y aterosclerosis.

LOX se asocia con las características patológicas relacionadas con la beta amiloide (A β) (como la angiopatía amiloide cerebral y las placas seniles) tanto de la enfermedad de Alzheimer (AD) como de la hemorragia cerebral hereditaria con patogénesis de amiloidosis de tipo holandés (HCHWA-D) (Wilhelmus, Bol et al. 2013). La actividad de LOX aumenta en muestras de hipocampo de la enfermedad de Alzheimer y también en la demencia no Alzheimer (Gilad, Kagan et al. 2005). LOX aumenta en el sitio de la lesión cerebral (Gilad, Kagan et al. 2001) y la lesión de la médula espinal y su inhibición conducen a una recuperación funcional acelerada en un modelo de disección unilateral de la médula espinal (Gilad y Gilad 2001).

Las LOXL están implicados en enfermedades pulmonares. Es probable que LOXL2 y LOXL3 desempeñen un papel en la proteinosis alveolar primaria (PAP), ya que ambos se expresan en el tejido PAP, pero no en el tejido pulmonar normal (Neufeld y Brekhman 2009).

La inhibición de LOX puede ser beneficiosa en el tratamiento de diversas afecciones oculares. La inhibición de LOX o LOXL2 previene la neovascularización y la fibrosis después de la neovascularización coroidea (CNV) inducida por láser. Por lo tanto, los inhibidores de LOX y LOXL pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones caracterizadas por neovascularización, como la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), la retinopatía diabética y la retinopatía del prematuro (Stalmans, Marshall et al. 2010).

LOX está implicada en afecciones inflamatorias y puede ser útil en el tratamiento de afecciones que incluyen, entre otras, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) (Mambetsariev, Tian et al. 2014).

LOX es la principal isoenzima expresada en el tejido adiposo humano y su expresión está fuertemente sobreexpresada en muestras de pacientes obesos. El β -aminopropionitrilo reduce el aumento de peso corporal y mejora el perfil metabólico en la obesidad inducida por la dieta en ratas (Miana, Galan et al. 2015) y reduce la inflamación local del tejido adiposo (Halberg, Khan et al. 2009).

La LOX está sobreexpresada en la endometriosis y puede estar implicada en el establecimiento y progresión de las lesiones endometrióticas (Ruiz, Dutil et al. 2011) (Dentillo, Meola et al. 2010).

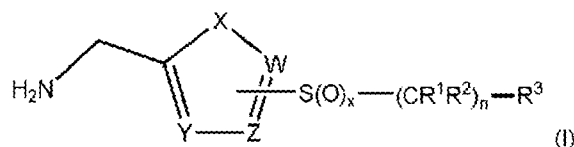
Se conocen ciertos inhibidores de LOX. Estos incluyen β -aminopropionitrilo (BAPN), haloaminas, 1,2-diaminas, alil y propargilaminas, hidrazinas, semicarbazida y tiolactonas, bencilaminas, mercaptopiridina y compuestos de piridazinona (Pinnell and Martin 1968) (Tang, Simpson et al. 1984) (Palfreyman, McDonald et al. 1989) (Sayre 2007) (Carrington, Bird et al. 1984) (Levene, Sharman et al. 1992) (Liu, Nellaiappan et al. 1997) (Williamson and Kagan 1987) (Anderson, Bartlett et al. 2007) (Schohe-Loop, Burchardt et al. 2003) (Burchardt 2006, Aslam, Miele et al. 2015). Sin embargo, en general estos compuestos no son selectivos, carecen de potencia o no son adecuados para su uso en pacientes. Se cree que el único inhibidor de LOX que ha progresado hasta los ensayos clínicos en humanos es BAPN. Sin embargo, se cree que este compuesto no se

ha utilizado clínicamente desde 1978. Se han descrito inhibidores de LOX y LOXL2 más recientes: Inhibidores de LOX que contienen grupos hidrazina e hidrazida (Burke et al, 2017); Inhibidores de LOXL2: derivados de haloalilamina (Chang et al, 2017), piridinas (Rowbottom et al, 2016a; Rowbottom et al, 2016b), pirimidinas (Rowbottom & Hutchinson, 2017a) y cromenonas (Rowbottom & Hutchinson, 2017b).

5 Por tanto, existe la necesidad de nuevos inhibidores de LOX.

Breve resumen de la divulgación

De acuerdo con la presente invención se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

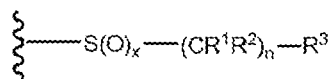


10 en el que:

X es S;

Y se selecciona del grupo que consiste en: N y CR; en el que R se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, -OR^{A1}, -NR^{A1}R^{B1}, -SR^{A1}, -CN, -NO₂, -NR^{A1}C(O)R^{B1}, -C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)OR^{B1}, -OC(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}SO₂R^{B1}, -SO₂NR^{A1}R^{B1}, -SO₂R^{A1}, -C(O)R^{A1}, -C(O)OR^{A1} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que los grupos C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo y C₃₋₆ cicloalquilo son ellos mismos opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: R^{A1}, halo, -OR^{A1}, =O, -NR^{A1}R^{B1}, -SR^{A1}, CN, -NO₂, -NR^{A1}C(O)R^{B1}, -C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)OR^{B1}, -OC(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}SO₂R^{B1}, -SO₂NR^{A1}R^{B1}, -SO₂R^{A1}, -C(O)R^{A1}, -C(O)OR^{A1} y C₃₋₆ cicloalquilo;

uno de W y Z es carbono y está unido al



20

residuo y el otro de W y Z se selecciona del grupo que consiste en: N y CR; en el que R se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -OR^{A1}, -NR^{A1}R^{B1}, -SR^{A1}, -CN, -NO₂, -NR^{A1}C(O)R^{B1}, -C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)OR^{B1}, -OC(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}SO₂R^{B1}, -SO₂NR^{A1}R^{B1}, -SO₂R^{A1}, -C(O)R^{A1}, -C(O)OR^{A1} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que los grupos C₃₋₆ cicloalquilo son ellos mismos opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: R^{A1}, halo, -OR^{A1}, =O, -NR^{A1}R^{B1}, -SR^{A1}, CN, -NO₂, -NR^{A1}C(O)R^{B1}, -C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)OR^{B1}, -OC(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}SO₂R^{B1}, -SO₂NR^{A1}R^{B1}, -SO₂R^{A1}, -C(O)R^{A1}, -C(O)OR^{A1} y C₃₋₆ cicloalquilo;

25

x es 1 o 2;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

30 R¹ y R² se seleccionan independientemente en cada presencia de: H, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, -OR^{A1}, -NR^{A1}R^{B1}, -CN, -NO₂, -NR^{A1}C(O)R^{B1}, -C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}SO₂R^{B1}, -SO₂NR^{A1}R^{B1}, -SO₂R^{A1}, -C(O)R^{A1}, -C(O)OR^{A1} y C₃₋₆ cicloalquilo, o juntos R¹ y R² son =O, en el que los grupos C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo y C₃₋₆ cicloalquilo son ellos mismos opcionalmente sustituidos con R^{A1}, halo, -OR^{A1}, =O, -NR^{A1}R^{B1}, -SR^{A1}, CN, -NO₂, -NR^{A1}C(O)R^{B1}, -C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)OR^{B1}, -OC(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}SO₂R^{B1}, -SO₂NR^{A1}R^{B1}, -SO₂R^{A1}, -C(O)R^{A1}, -C(O)OR^{A1} y C₃₋₆ cicloalquilo;

35

cuando n es 0, R³ es un sistema de anillo de 3 a 15 miembros opcionalmente sustituido, que incluye 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, en el que el sistema de anillos está conectado al resto del compuesto de Fórmula (I) a través de un átomo de carbono., y cuando n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6 R³ se selecciona del grupo que consiste en un sistema de anillo de 3 a 15 miembros opcionalmente sustituido, que incluye 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, halo, -OR^{A1}, -NR^{A1}R^{B1}, -SR^{A1}, -CN, -NO₂, -NR^{A1}C(O)R^{B1}, -C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)OR^{B1}, -OC(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}SO₂R^{B1}, -SO₂NR^{A1}R^{B1}, -SO₂R^{A1}, -C(O)R^{A1} y -C(O)OR^{A1};

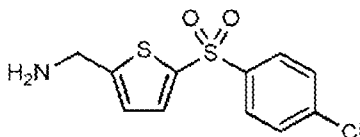
40

y

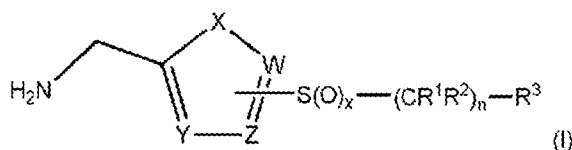
45 R^{A1} y R^{B1} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo y C₁₋₄ alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: -OR^{A5}, -NR^{A5}R^{B5}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A5}C(O)R^{B5}, -C(O)NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}SO₂R^{B5}, -SO₂NR^{A5}R^{B5}, -SO₂R^{A5}, -C(O)R^{A5}, -C(O)OR^{A5} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que

consiste en H y C₁₋₄ alquilo; en el que en el grupo específico -NR^{A1}R^{B1}, R^{A1} y R^{B1} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo de 4 a 7 miembros; y en el que en el grupo específico -NR^{A5}R^{B5}, R^{A5} y R^{B5} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo de 4 a 7 miembros;

- 5 con la condición de que se excluya el siguiente compuesto:



De acuerdo con la presente invención también se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

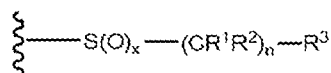


- 10 en el que:

X es S;

Y se selecciona del grupo que consiste en: N y CR;

uno de W y Z es carbono y está unido al



- 15 residuo y el otro de W y Z se selecciona del grupo que consiste en: N y CR;

en el que:

- 20 cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, -OR^{A1}, -NR^{A1}R^{B1}, -SR^{A1}, -CN, -NO₂, -NR^{A1}C(O)R^{B1}, -C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)OR^{B1}, -OC(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}SO₂R^{B1}, -SO₂NR^{A1}R^{B1}, -SO₂R^{A1}, -C(O)R^{A1}, -C(O)OR^{A1} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que los grupos C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo y C₃₋₆ cicloalquilo son ellos mismos opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: R^{A1}, halo, -OR^{A1}, =O, -NR^{A1}R^{B1}, -SR^{A1}, -CN, -NO₂, -NR^{A1}C(O)R^{B1}, -C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)OR^{B1}, -OC(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}SO₂R^{B1}, -SO₂NR^{A1}R^{B1}, -SO₂R^{A1}, -C(O)R^{A1}, -C(O)OR^{A1} y C₃₋₆ cicloalquilo;

x es 1 o 2;

- 25 n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

- 30 R¹ y R² se seleccionan independientemente en cada presencia de: H, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, -OR^{A1}, -NR^{A1}R^{B1}, -CN, -NO₂, -NR^{A1}C(O)R^{B1}, -C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}SO₂R^{B1}, -SO₂NR^{A1}R^{B1}, -SO₂R^{A1}, -C(O)R^{A1}, -C(O)OR^{A1} y C₃₋₆ cicloalquilo, o juntos R¹ y R² son =O, en el que los grupos C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo y C₃₋₆ cicloalquilo son ellos mismos opcionalmente sustituidos con R^{A1}, halo, -OR^{A1}, =O, -NR^{A1}R^{B1}, -SR^{A1}, -CN, -NO₂, -NR^{A1}C(O)R^{B1}, -C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)OR^{B1}, -OC(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}SO₂R^{B1}, -SO₂NR^{A1}R^{B1}, -SO₂R^{A1}, -C(O)R^{A1}, -C(O)OR^{A1} y C₃₋₆ cicloalquilo;

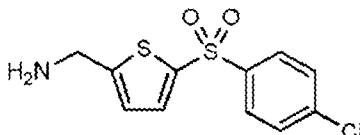
- 35 cuando n es 0, R³ es un sistema de anillo de 3 a 15 miembros opcionalmente sustituido, que incluye 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, en el que el sistema de anillos está conectado al resto del compuesto de Fórmula (I) a través de un átomo de carbono, y cuando n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6 R³ se selecciona del grupo que consiste en un sistema de anillo de 3 a 15 miembros opcionalmente sustituido, que incluye 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, halo, -OR^{A1}, -NR^{A1}R^{B1}, -SR^{A1}, -CN, -NO₂, -NR^{A1}C(O)R^{B1}, -C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)OR^{B1}, -OC(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}SO₂R^{B1}, -SO₂NR^{A1}R^{B1}, -SO₂R^{A1}, -C(O)R^{A1} y -C(O)OR^{A1};

y

- 40 R^{A1} y R^{B1} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo y C₁₋₄ alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: -OR^{A5}, -

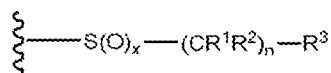
- 5 $\text{NR}^{\text{A5}}\text{R}^{\text{B5}}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{NR}^{\text{A5}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B5}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A5}}\text{R}^{\text{B5}}$, $-\text{NR}^{\text{A5}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{B5}}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{A5}}\text{R}^{\text{B5}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A5}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A5}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A5}}$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C_{1-4} alquilo; en el que en el grupo específico $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, R^{A1} y R^{B1} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo de 4 a 7 miembros; y en el que en el grupo específico $-\text{NR}^{\text{A5}}\text{R}^{\text{B5}}$, R^{A5} y R^{B5} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo de 4 a 7 miembros;

con la condición de que se excluya el siguiente compuesto:



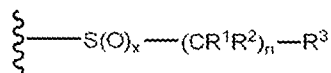
Realizaciones de aplicación general:

- 10 En una realización, uno de W y Z es carbono y está unido al



residuo y el otro de W y Z se selecciona del grupo que consiste en: N y CR; en el que R se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, $-\text{OR}^{\text{A1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{SR}^{\text{A1}}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{B1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A1}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A1}}$ y $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A1}}$.

- 15 En una realización, uno de W y Z es carbono y está unido al



residuo y el otro de W y Z se selecciona del grupo que consiste en: N y CH.

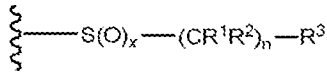
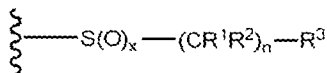
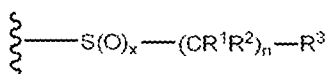
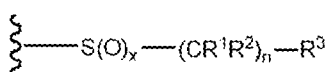
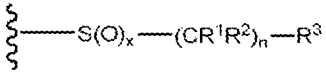
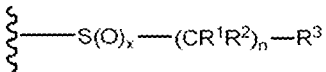
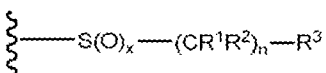
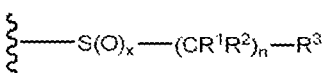
- 20 En una realización, Y se selecciona del grupo que consiste en: N y CR; en el que R se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, $-\text{OR}^{\text{A1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{SR}^{\text{A1}}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{B1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A1}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A1}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A1}}$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que los grupos C_{3-6} cicloalquilo son ellos mismos opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: R^{A1} , halo, $-\text{OR}^{\text{A1}}$, $=\text{O}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{SR}^{\text{A1}}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{B1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A1}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A1}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A1}}$ y C_{3-6} cicloalquilo.
- 25 En una realización, Y se selecciona del grupo que consiste en: N y CR; en el que R se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, $-\text{OR}^{\text{A1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{SR}^{\text{A1}}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{B1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A1}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A1}}$ y $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A1}}$.

En una realización, Y se selecciona del grupo que consiste en: N y CH.

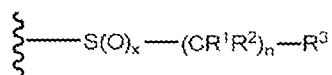
- 30 En una realización, los sustituyentes en el sistema de anillo de 3 a 15 miembros se seleccionan del grupo que consiste en: halo, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alqueno, C_{2-4} alquino, C_{1-4} haloalquilo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N o S, $-\text{OR}^{\text{A1}}$, $=\text{O}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{SR}^{\text{A1}}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{B1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A1}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A1}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A1}}$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que los grupos C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alqueno, C_{2-4} alquino, C_{1-4} haloalquilo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros y C_{3-6} cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con R^{A1} , halo, $-\text{OR}^{\text{A1}}$, $=\text{O}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{SR}^{\text{A1}}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{B1}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A1}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A1}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A1}}$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que en el grupo específico $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$, R^{A1} y R^{B1} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo de 4 a 7 miembros.
- 35 En las siguientes realizaciones se proporcionan sustituyentes adicionales para el sistema de anillo de 3 a 15 miembros.
- 40

Las siguientes realizaciones son de aplicación general en el resto de la divulgación. Por lo tanto, las combinaciones de W, X, Y y Z que se enumeran a continuación son de aplicación general a todas las demás realizaciones mencionadas.

En una realización, W, X, Y y Z se seleccionan según la siguiente tabla:

W	X	Y	Z
	S	CR	CR
	S	N	CR
	S	CR	N
	S	N	N
CR	S	CR	
CR	S	N	
N	S	CR	
N	S	N	

En la tabla anterior, el



- 5 residuo del compuesto de Fórmula (I) puede sustituirse por la porción análoga de las Fórmulas de los otros compuestos de la invención, por ejemplo, los compuestos de Fórmulas (II), (III), (IV), (Va), (Vb) y (Vc).

Las siguientes realizaciones también son de aplicación general en el resto de la divulgación. Por lo tanto, las siguientes realizaciones relacionadas con x son de aplicación general a todas las demás realizaciones mencionadas. En una realización, x es 1. En una realización, x es 2. Preferiblemente, x es 2.

En una realización, n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Preferiblemente, n es 1, 2, 3 o 4.

- 10 En una realización, n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y R³ es tal como se define en las siguientes realizaciones:

En una realización, R^3 se selecciona del grupo que consiste en: halo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, $-OR^{A1}$, $-NR^{A1}R^{B1}$, $-SR^{A1}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$, $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)OR^{B1}$, $-OC(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}SO_2R^{B1}$, $-SO_2NR^{A1}R^{B1}$, $-SO_2R^{A1}$, $-C(O)R^{A1}$, $-C(O)OR^{A1}$ y C_{3-6} cicloalquilo. En una realización, los grupos arilo de 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden sustituirse con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-OR^{A1}$, $-NR^{A1}R^{B1}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$, $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)OR^{B1}$, $-O(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}SO_2R^{B1}$, $-SO_2NR^{A1}R^{B1}$, $-SO_2R^{A1}$, $-C(O)R^{A1}$, $-C(O)OR^{A1}$ y C_{3-6} cicloalquilo. Los grupos R^{A1} y R^{B1} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} haloalquilo. En el grupo específico $-NR^{A1}R^{B1}$, R^{A1} y R^{B1} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo de 4 a 7 miembros.

En una realización, n es 1 y R^3 se selecciona del grupo que consiste en: halo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, $-OR^{A1}$, $-NR^{A1}R^{B1}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$, $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}SO_2R^{B1}$, $-SO_2NR^{A1}R^{B1}$, $-SO_2R^{A1}$, $-C(O)R^{A1}$, $-C(O)OR^{A1}$ y C_{3-6} cicloalquilo.

En una realización, n es 2 y R^3 se selecciona del grupo que consiste en: halo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, $-OR^{A1}$, $-NR^{A1}R^{B1}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$, $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}SO_2R^{B1}$, $-SO_2NR^{A1}R^{B1}$, $-SO_2R^{A1}$, $-C(O)R^{A1}$, $-C(O)OR^{A1}$ y C_{3-6} cicloalquilo.

En una realización, n es 3 y R^3 se selecciona del grupo que consiste en: halo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, $-OR^{A1}$, $-NR^{A1}R^{B1}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$, $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}SO_2R^{B1}$, $-SO_2NR^{A1}R^{B1}$, $-SO_2R^{A1}$, $-C(O)R^{A1}$, $-C(O)OR^{A1}$ y C_{3-6} cicloalquilo.

En una realización, n es 4 y R^3 se selecciona del grupo que consiste en: halo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, $-OR^{A1}$, $-NR^{A1}R^{B1}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$, $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}SO_2R^{B1}$, $-SO_2NR^{A1}R^{B1}$, $-SO_2R^{A1}$, $-C(O)R^{A1}$, $-C(O)OR^{A1}$ y C_{3-6} cicloalquilo.

En una realización, R^3 se selecciona del grupo que consiste en: halo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, $-OR^{A1}$, $-NR^{A1}R^{B1}$, $-CN$, $-NO_2$, $-SO_2R^{A1}$, $-C(O)R^{A1}$, $-C(O)OR^{A1}$ y C_{3-6} cicloalquilo.

En una realización, R^3 es arilo de 6 miembros. En una realización, R^3 es fenilo.

En una realización, R^3 es $-SO_2R^{A1}$. Preferiblemente, R^{A1} es C_{1-4} alquilo, más preferiblemente metilo.

En una realización, R^3 es $-NR^{A1}R^{B1}$.

En una realización, n es 1 y R^3 es arilo de 6 miembros. En una realización, n es 1 y R^3 es fenilo.

En una realización, n es 4 y R^3 es $-SO_2R^{A1}$. Preferiblemente, R^{A1} es C_{1-4} alquilo, más preferiblemente metilo.

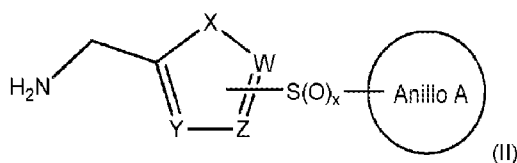
En una realización, R^1 y R^2 son cada uno H.

En una realización, n es 0.

En una realización, n es 0 y R^3 es tal como se define en las siguientes realizaciones:

En una realización, R^3 es un sistema de anillo de 3 a 15 miembros no sustituido o sustituido, que incluye 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, en el que el sistema de anillos está conectado al resto del compuesto de Fórmula (I) a través de un átomo de carbono.

En una realización, el compuesto de la presente invención tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (II):



en el que W, X, Y, Z y x son como se definen para el compuesto de Fórmula (I) y en el que "Anillo A" es un sistema de anillo de 3 a 15 miembros no sustituido o sustituido, que incluye 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, en el que el sistema de anillos está conectado al resto del compuesto de Fórmula (I) a través de un átomo de carbono. En una realización, "Anillo A" es un sistema de anillo de 3 a 12 miembros

no sustituido o sustituido, que incluye 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, en el que el sistema de anillos está conectado al resto del compuesto de Fórmula (I) a través de un átomo de carbono.

- En una realización, el sistema de anillo de 3 a 15 miembros, que incluye 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S es sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, -OR^{A1}, =O, -NR^{A1}R^{B1}, -SR^{A1}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A1}C(O)R^{B1}, -C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)OR^{B1}, -OC(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}SO₂R^{B1}, -SO₂NR^{A1}R^{B1}, -SO₂R^{A1}, -C(O)R^{A1}, -C(O)OR^{A1} y C₃₋₆ cicloalquilo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N o S, -OR^{A1}, =O, -NR^{A1}R^{B1}, -SR^{A1}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A1}C(O)R^{B1}, -C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)OR^{B1}, -OC(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}SO₂R^{B1}, -SO₂NR^{A1}R^{B1}, -SO₂R^{A1}, -C(O)R^{A1}, -C(O)OR^{A1} y C₃₋₆ cicloalquilo.

- En una realización, el anillo A es un C₃₋₈ cicloalquilo no sustituido o sustituido o un C₃₋₈ cicloalqueno no sustituido o sustituido. En una realización, el anillo A es un grupo no sustituido o sustituido seleccionado del grupo que consiste en: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, ciclooctenilo y ciclooctadienilo.

En una realización preferida, el anillo A es un C₅ o C₆ cicloalquilo no sustituido o sustituido. En una realización, el anillo A es un ciclohexilo no sustituido o sustituido, preferiblemente ciclohexilo no sustituido.

- Cuando el anillo A está sustituido, los sustituyentes del anillo A se seleccionan del grupo que consiste en: halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, -OR^{A1}, =O, -NR^{A1}R^{B1}, -SR^{A1}, -CN, -NO₂, -NR^{A1}C(O)R^{B1}, -C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)OR^{B1}, -OC(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}SO₂R^{B1}, -SO₂NR^{A1}R^{B1}, -SO₂R^{A1}, -C(O)R^{A1}, -C(O)OR^{A1} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que los grupos C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros y C₃₋₆ cicloalquilo son (donde sea químicamente posible) opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: R^{A1}, halo, -OR^{A1}, =O, -NR^{A1}R^{B1}, -SR^{A1}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A1}C(O)R^{B1}, -C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)OR^{B1}, -OC(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}SO₂R^{B1}, -SO₂NR^{A1}R^{B1}, -SO₂R^{A1}, -C(O)R^{A1}, -C(O)OR^{A1} y C₃₋₆ cicloalquilo, R^{A1} y R^{B1} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: -OR^{A5}, -NR^{A5}R^{B5}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A5}C(O)R^{B5}, -C(O)NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}SO₂R^{B5}, -SO₂NR^{A5}R^{B5}, -SO₂R^{A5}, -C(O)R^{A5}, -C(O)OR^{A5} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C₁₋₄ alquilo. En el grupo específico -NR^{A1}R^{B1}, R^{A1} y R^{B1} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo de 4 a 7 miembros. En el grupo específico -NR^{A5}R^{B5}, R^{A5} y R^{B5} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo de 4 a 7 miembros.

- Cuando el Anillo A está sustituido, los sustituyentes del Anillo A se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en: halo, arilo de 6 miembros, -OR^{A1} y -NR^{A1}SO₂R^{B1}, en el que R^{A1} y R^{B1} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alquilo sustituido con OH. Preferiblemente R^{A1} y R^{B1} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H y C₁₋₄ alquilo.

- En una realización, el anillo A es un sistema de anillo de 5 a 10 miembros no sustituido o sustituido, que incluye 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, en el que el sistema de anillos está conectado al resto del compuesto de Fórmula (I) a través de un átomo de carbono.

- En una realización el anillo A es un grupo no sustituido o sustituido seleccionado del grupo que consiste en: indanilo, indenilo, tetralinilo, oxiranilo, aziridinilo, azetidino, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, succinimidilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, dioxolanilo, isoxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dióxido de tiomorfolinilo, piperazinilo, dioxanilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, indolinilo, isoindolinilo, cromenilo, cromanilo, isocromanilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, fenilo, naftilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, benzimidazolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzotiazolilo y benzoxazolilo.

- En una realización, el anillo A es un arilo de 6 a 10 miembros no sustituido o sustituido o un heteroarilo de 5 a 10 miembros no sustituido o sustituido que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, en el que el sistema de anillos está conectado al resto del compuesto de Fórmula (I) a través de un átomo de carbono.

En una realización, el anillo A es un arilo de 6 a 10 miembros no sustituido o sustituido. Preferiblemente, el anillo A es un fenilo no sustituido o sustituido o un naftilo no sustituido o sustituido.

En una realización, el anillo A es un arilo de 10 a 14 miembros sustituido o no sustituido. Preferiblemente, el anillo A es un antraceno sustituido o no sustituido.

En una realización, el anillo A es un heteroarilo de 5 a 10 miembros no sustituido o sustituido que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. En una realización, el anillo A es un grupo heteroarilo no sustituido o sustituido seleccionado del grupo que consiste en: piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, benzimidazolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzotiazolilo y benzoxazolilo. Preferiblemente, el anillo A es tiofenilo o piridilo sustituido o no sustituido. Preferiblemente, el anillo A es un tetralinilo no sustituido o sustituido, quinolinilo, pirazolilo o pirimidinilo,

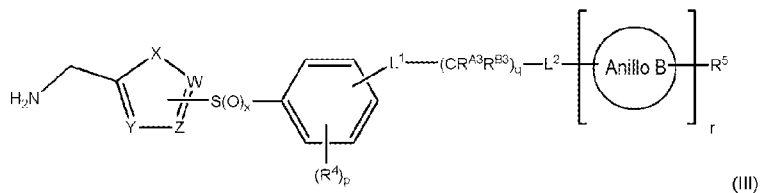
Cuando el anillo A está sustituido, los sustituyentes del anillo A se seleccionan del grupo que consiste en: halo, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo, C₁₋₄ haloalquilo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, -OR^{A1}, -NR^{A1}R^{B1}, -SR^{A1}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A1}C(O)R^{B1}, -C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)OR^{B1}, -OC(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}SO₂R^{B1}, -SO₂NR^{A1}R^{B1}, -SO₂R^{A1}, -C(O)R^{A1}, -C(O)OR^{A1} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que los grupos C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo, C₁₋₄ haloalquilo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros y C₃₋₆ cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: R^{A1}, halo, -OR^{A1}, =O, -NR^{A1}R^{B1}, -SR^{A1}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A1}C(O)R^{B1}, -C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)OR^{B1}, -OC(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}SO₂R^{B1}, -SO₂NR^{A1}R^{B1}, -SO₂R^{A1}, -C(O)R^{A1}, -C(O)OR^{A1} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que R^{A1} y R^{B1} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo y C₁₋₄ alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: -OR^{A5}, -NR^{A5}R^{B5}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A5}C(O)R^{B5}, -C(O)NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}SO₂R^{B5}, -SO₂NR^{A5}R^{B5}, -SO₂R^{A5}, -C(O)R^{A5}, -C(O)OR^{A5} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C₁₋₄ alquilo. En el grupo específico -NR^{A1}R^{B1}, R^{A1} y R^{B1} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo de 4 a 7 miembros. En el grupo específico -NR^{A5}R^{B5}, R^{A5} y R^{B5} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo de 4 a 7 miembros. El sistema de anillo de 4 a 7 miembros que está formado por R^{A1}, R^{B1} y el átomo de nitrógeno al que están unidos o formado por R^{A5}, R^{B5} y el átomo de nitrógeno al que están unidos puede estar opcionalmente sustituido por un arilo de 6 miembros o un heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S.

Cuando el Anillo A está sustituido, los sustituyentes del Anillo A se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en: halo (e.g. F, Cl, Br o I), arilo de 6 miembros, -OR^{A1}, -SO₂R^{A1} y -NR^{A1}SO₂R^{B1}, en el que R^{A1} y R^{B1} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: -OR^{A5}, -NR^{A5}R^{B5}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A5}C(O)R^{B5}, -C(O)NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}SO₂R^{B5}, -SO₂NR^{A5}R^{B5}, -SO₂R^{A5}, -C(O)R^{A5}, -C(O)OR^{A5} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C₁₋₄ alquilo, preferiblemente H. En el grupo específico -NR^{A5}R^{B5}, R^{A5} y R^{B5} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo de 4 a 7 miembros. Preferiblemente R^{A1} y R^{B1} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H y C₁₋₄ alquilo. Más preferiblemente R^{A1} y R^{B1} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H y C₁ alquilo.

Cuando el Anillo A está sustituido, los sustituyentes del Anillo A se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en: halo (e.g. F, Cl, Br o I), C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, -OR^{A1}, -NR^{A1}R^{B1}, -C(O)NR^{A1}R^{B1}, -SO₂NR^{A1}R^{B1}, -SO₂R^{A1} y -C(O)OR^{A1}, en el que el C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, el arilo de 6 miembros y el heteroarilo de 5 o 6 miembros son opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: R^{A1}, halo y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que R^{A1} y R^{B1} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo y C₁₋₄ alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: -OR^{A5}, -NR^{A5}R^{B5}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A5}C(O)R^{B5}, -C(O)NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}SO₂R^{B5}, -SO₂NR^{A5}R^{B5}, -SO₂R^{A5}, -C(O)R^{A5}, -C(O)OR^{A5} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C₁₋₄ alquilo. En el grupo específico -NR^{A1}R^{B1}, R^{A1} y R^{B1} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo de 4 a 7 miembros. En el grupo específico -NR^{A5}R^{B5}, R^{A5} y R^{B5} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo de 4 a 7 miembros. El sistema de anillo de 4 a 7 miembros que está formado por R^{A1}, R^{B1} y el átomo de nitrógeno al que están unidos o formado por R^{A5}, R^{B5} y el átomo de nitrógeno al que están unidos puede estar opcionalmente sustituido por un arilo de 6 miembros o un heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S.

En una realización, el anillo A es un arilo de 6 a 10 miembros no sustituido o sustituido. Preferiblemente, el anillo A es un fenilo no sustituido o sustituido.

En una realización, el compuesto de la presente invención tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (III):



en el que W, X, Y, Z y x son como se definen para el compuesto de Fórmula (I);

R⁴ se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en halo, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo (opcionalmente sustituido con trimetilsililo - TMS), C₁₋₄ haloalquilo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, -OR^{A2}, -NR^{A2}R^{B2}, -SR^{A2}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A2}C(O)R^{B2}, -C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(O)OR^{B2}, -OC(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}SO₂R^{B2}, -SO₂NR^{A2}R^{B2}, -SO₂R^{A2}, -C(O)R^{A2}, -C(O)OR^{A2} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que los grupos C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo, C₁₋₄ haloalquilo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros y C₃₋₆ cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con R^{A2}, halo, -OR^{A2}, =O, -NR^{A2}R^{B2}, -SR^{A2}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A2}C(O)R^{B2}, -C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(O)OR^{B2}, -OC(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}SO₂R^{B2}, -SO₂NR^{A2}R^{B2}, -SO₂R^{A2}, -C(O)R^{A2}, -C(O)OR^{A2} y C₃₋₆ cicloalquilo.

en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N o S y C_{3-6} cicloalquilo, en el que los grupos C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros y C_{3-6} cicloalquilo son ellos mismos opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{A5}$, $-NR^{A5}R^{B5}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-NR^{A5}C(O)R^{B5}$, $-C(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}SO_2R^{B5}$, $-SO_2NR^{A5}R^{B5}$, $-SO_2R^{A5}$, $-C(O)R^{A5}$, $-C(O)OR^{A5}$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C_{1-4} alquilo; en el que en el grupo específico $-NR^{A2}R^{B2}$, R^{A2} y R^{B2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo de 4 a 7 miembros; y en el que en el grupo específico $-NR^{A5}R^{B5}$, R^{A5} y R^{B5} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo de 4 a 7 miembros;

p es 0, 1 o 2;

L¹ es una fracción enlazadora seleccionada del grupo que consiste en: una unión, -O-, -NR^{A2}-, -S-, -NR^{A2}C(O)-, -NR^{A2}C(O)O-, NR^{A2}C(O)NR^{B2}-, -C(O)NR^{A2}-, -OC(O)NR^{A2}-, -NR^{A2}SO₂-, -SO₂NR^{A2}-, -SO₂-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-;

R^{A3} y R^{B3} se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición del grupo que consiste en: H, halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-OR^{A2}$, $-NR^{A2}R^{B2}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{A2}C(O)R^{B2}$, $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$, $-NR^{A2}SO_2R^{B2}$, $-SO_2NR^{A2}R^{B2}$, $-SO_2R^{A2}$, $-C(O)R^{A2}$, $-C(O)OR^{A2}$ y C_{3-6} cicloalquilo, o juntos R^{A3} y R^{B3} son =O, en el que los grupos C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y C_{3-6} cicloalquilo son ellos mismos opcionalmente sustituidos con R^{A2} , halo, $-OR^{A2}$, =O, $-NR^{A2}R^{B2}$, $-SR^{A2}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{A2}C(O)R^{B2}$, $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$, $-NR^{A2}C(O)OR^{B2}$, $-OC(O)NR^{A2}R^{B2}$, $-NR^{A2}C(O)NR^{A2}R^{B2}$, $-NR^{A2}SO_2R^{B2}$, $-SO_2NR^{A2}R^{B2}$, $-SO_2R^{A2}$, $-C(O)R^{A2}$, $-C(O)OR^{A2}$ y C_{3-6} cicloalquilo;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

L² es una fracción enlazadora seleccionada del grupo que consiste en: una unión, -O-, -NR^{A2}-, -S-, -NR^{A2}C(O)-, -NR^{A2}C(O)O-, NR^{A2}C(O)NR^{B2}-, -C(O)NR^{A2}-, -OC(O)NR^{A2}-, -NR^{A2}SO₂-, -SO₂NR^{A2}-, -SO₂-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-;

```
res 0 o 1;
```

"Anillo B" es un sistema de anillo de 3 a 12 miembros no sustituido, que incluye 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, o un sistema de anillo de 3 a 12 miembros sustituido, que incluye 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S que es sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N o S, -OR^{A2}, =O, -NR^{A2}R^{B2}, -SR^{A2}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A2}C(O)R^{B2}, -C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(O)OR^{B2}, -OC(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}SO₂R^{B2}, -SO₂NR^{A2}R^{B2}, -SO₂R^{A2}, -C(O)R^{A2}, -C(O)OR^{A2} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que los grupos C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros y C₃₋₆ cicloalquilo son ellos mismos opcionalmente sustituidos con R^{A2}, halo, -OR^{A2}, =O, -NR^{A2}R^{B2}, -SR^{A2}, -CN, -NO₂, -NR^{A2}C(O)R^{B2}, -C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(O)OR^{B2}, -OC(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}SO₂R^{B2}, -SO₂NR^{A2}R^{B2}, -SO₂R^{A2}, -C(O)R^{A2}, -C(O)OR^{A2} y C₃₋₆ cicloalquilo;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, -OR^{A2}, -NR^{A2}R^{B2}, -SR^{A2}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A2}C(O)R^{B2}, -C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(O)OR^{B2}, -OC(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}SO₂R^{B2}, -SO₂NR^{A2}R^{B2}, -SO₂R^{A2}, -C(O)R^{A2}, -C(O)OR^{A2}, C₃₋₆ cicloalquilo, en el que los grupos C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo y C₃₋₆ cicloalquilo son ellos mismos opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que

consiste en: R^{A2} , halo, $-OR^{A2}$, $=O$, $-NR^{A2}R^{B2}$, $-SR^{A2}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-NR^{A2}C(O)R^{B2}$, $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$, $-NR^{A2}C(O)OR^{B2}$, $-OC(O)NR^{A2}R^{B2}$, $-NR^{A2}C(O)NR^{A2}R^{B2}$, $-NR^{A2}SO_2R^{B2}$, $-SO_2NR^{A2}R^{B2}$, $-SO_2R^{A2}$, $-C(O)R^{A2}$, $-C(O)OR^{A2}$ y C_{3-6} cicloalquilo.

5 Para que no quepa duda, cuando L^1 es una unión, L^2 es una unión y q es 0, la fracción $-L^1-(CR^{A3}R^{B3})_q-L^2-$ es un enlace simple.

En una realización, p es 0.

10 En una realización, p es 1 y R^4 se selecciona del grupo que consiste en halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-OR^{A2}$, $-NR^{A2}R^{B2}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{A2}C(O)R^{B2}$, $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$, $-NR^{A2}SO_2R^{B2}$, $-SO_2NR^{A2}R^{B2}$, $-SO_2R^{A2}$, $-C(O)R^{A2}$, $-C(O)OR^{A2}$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y C_{1-4} alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: $-OR^{A5}$, $-NR^{A5}R^{B5}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-NR^{A5}C(O)R^{B5}$, $-C(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}SO_2R^{B5}$, $-SO_2NR^{A5}R^{B5}$, $-SO_2R^{A5}$, $-C(O)R^{A5}$, $-C(O)OR^{A5}$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C_{1-4} alquilo.

15 En una realización, p es 1 y R^4 se selecciona del grupo que consiste en halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-OR^{A2}$, $-NR^{A2}R^{B2}$, $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$, $-SO_2R^{A2}$ y $-C(O)OR^{A2}$, en el que el C_{1-4} alquilo y C_{1-4} haloalquilo son opcionalmente sustituidos con R^{A2} , halo, $-OR^{A2}$, $=O$, $-NR^{A2}R^{B2}$, $-SR^{A2}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-NR^{A2}C(O)R^{B2}$, $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$, $-NR^{A2}C(O)OR^{B2}$, $-OC(O)NR^{A2}R^{B2}$, $-NR^{A2}C(O)NR^{A2}R^{B2}$, $-NR^{A2}SO_2R^{B2}$, $-SO_2NR^{A2}R^{B2}$, $-SO_2R^{A2}$, $-C(O)R^{A2}$, $-C(O)OR^{A2}$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N o S y C_{3-6} cicloalquilo, en el que los grupos C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros y C_{3-6} cicloalquilo son ellos mismos opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-OR^{A5}$, $-NR^{A5}R^{B5}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-NR^{A5}C(O)R^{B5}$, $-C(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}SO_2R^{B5}$, $-SO_2NR^{A5}R^{B5}$, $-SO_2R^{A5}$, $-C(O)R^{A5}$, $-C(O)OR^{A5}$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C_{1-4} alquilo; en el que en el grupo específico $-NR^{A2}R^{B2}$, R^{A2} y R^{B2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo de 4 a 7 miembros; y en el que en el grupo específico $-NR^{A5}R^{B5}$, R^{A5} y R^{B5} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo de 4 a 7 miembros.

30 En una realización, L^1 es una fracción enlazadora seleccionada del grupo que consiste en: $-NR^{A2}C(O)-$, $-C(O)NR^{A2}-$, $-NR^{A2}C(O)NR^{B2}-$, $-NR^{A2}SO_2-$, $-SO_2NR^{A2}-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$ y $-OC(O)-$, en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y C_{1-4} alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: $-OR^{A5}$, $-NR^{A5}R^{B5}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-NR^{A5}C(O)R^{B5}$, $-C(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}SO_2R^{B5}$, $-SO_2NR^{A5}R^{B5}$, $-SO_2R^{A5}$, $-C(O)R^{A5}$, $-C(O)OR^{A5}$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C_{1-4} alquilo. En una realización, L^1 es una fracción enlazadora seleccionada del grupo que consiste en: $-C(O)NR^{A2}-$, $-C(O)-$ y $-C(O)O-$, en el que R^{A2} se selecciona del grupo que consiste en: H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y C_{1-4} alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: $-OR^{A5}$, $-NR^{A5}R^{B5}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-NR^{A5}C(O)R^{B5}$, $-C(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}SO_2R^{B5}$, $-SO_2NR^{A5}R^{B5}$, $-SO_2R^{A5}$, $-C(O)R^{A5}$, $-C(O)OR^{A5}$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C_{1-4} alquilo. En una realización, R^{A2} es H.

En una realización, L^1 es una unión.

En una realización, q es 0.

En una realización, q es 1, 2, 3 o 4. Preferiblemente, q es 1 o 2. Más preferiblemente, q es 2.

45 En una realización, R^{A3} y R^{B3} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: H, halo, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} haloalquilo. Preferiblemente, R^{A3} y R^{B3} son cada uno H.

En una realización, L^2 es una unión.

En una realización, L^2 es una fracción enlazadora seleccionada del grupo que consiste en: $-NR^{A2}C(O)-$, $-C(O)NR^{A2}-$, $-NR^{A2}SO_2-$, $-SO_2NR^{A2}-$ y $-SO_2-$. Preferiblemente, L^2 es $-SO_2-$.

En una realización, r es 0.

50 En una realización, r es 1. En una realización, el Anillo B es un arilo de 6 a 10 miembros no sustituido o sustituido o un heteroarilo de 5 a 10 miembros no sustituido o sustituido que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. En una realización, el Anillo B es un arilo de 6 a 10 miembros no sustituido o sustituido. Preferiblemente, el Anillo B es un fenilo no sustituido o sustituido. En una realización, el Anillo B es un heteroarilo de 5 a 10 miembros no sustituido o sustituido que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. Preferiblemente, el Anillo B es un pirazolilo no sustituido o sustituido, un isoxazolilo no sustituido o

sustituido, un piridinilo no sustituido o sustituido, un tiofenilo no sustituido o sustituido, un imidazol no sustituido o sustituido. En una realización, el Anillo B es un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros no sustituido o sustituido que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. Preferiblemente, el Anillo B es un heterocicloalquilo de 5 miembros no sustituido o sustituido que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. Más preferiblemente el Anillo B es pirrolidinilo,

Cuando el Anillo B está sustituido, los sustituyentes del Anillo B se seleccionan del grupo que consiste en: halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, -OR^{A2}, -NR^{A2}R^{B2}, -CN, -NO₂, -NR^{A2}C(O)R^{B2}, -C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}SO₂R^{B2}, -SO₂NR^{A2}R^{B2}, -SO₂R^{A2}, -C(O)R^{A2}, -C(O)OR^{A2} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: -OR^{A5}, -NR^{A5}R^{B5}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A5}C(O)R^{B5}, -C(O)NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}SO₂R^{B5}, -SO₂NR^{A5}R^{B5}, -SO₂R^{A5}, -C(O)R^{A5}, -C(O)OR^{A5} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C₁₋₄ alquilo.

Cuando el Anillo B está sustituido, los sustituyentes del Anillo B se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en: halo, arilo de 6 miembros, -OR^{A2}, -SO₂R^{A2}, -C(O)OR^{A2} y -NR^{A2}SO₂R^{B2}, en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: -OR^{A5}, -NR^{A5}R^{B5}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A5}C(O)R^{B5}, -C(O)NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}SO₂R^{B5}, -SO₂NR^{A5}R^{B5}, -SO₂R^{A5}, -C(O)R^{A5}, -C(O)OR^{A5} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C₁₋₄ alquilo. Preferiblemente R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H y C₁₋₄ alquilo.

Cuando el Anillo B está sustituido, los sustituyentes del Anillo B se seleccionan del grupo que consiste en: halo, óxido, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₃₋₆ cicloalquilo y C₁₋₄ alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: -OR^{A5}, -NR^{A5}R^{B5}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A5}C(O)R^{B5}, -C(O)NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}SO₂R^{B5}, -SO₂NR^{A5}R^{B5}, -SO₂R^{A5}, -C(O)R^{A5}, -C(O)OR^{A5} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C₁₋₄ alquilo.

En una realización, el Anillo B es un fenilo no sustituido.

En una realización, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en: H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, -O-C₁₋₄ alquilo, -O-C₁₋₄ haloalquilo, -OR^{A2}, -NR^{A2}C(O)R^{B2}, -C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}SO₂R^{B2}, -SO₂NR^{A2}R^{B2}, -SO₂R^{A2}, -C(O)R^{A2} y -C(O)OR^{A2}, en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo y C₁₋₄ alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: -OR^{A5}, -NR^{A5}R^{B5}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A5}C(O)R^{B5}, -C(O)NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}SO₂R^{B5}, -SO₂NR^{A5}R^{B5}, -SO₂R^{A5}, -C(O)R^{A5}, -C(O)OR^{A5} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C₁₋₄ alquilo. En una realización, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en: H, C₁₋₄ alquilo, -OR^{A2} y -C(O)OR^{A2}, en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo y C₁₋₄ alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: -OR^{A5}, -NR^{A5}R^{B5}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A5}C(O)R^{B5}, -C(O)NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}SO₂R^{B5}, -SO₂NR^{A5}R^{B5}, -SO₂R^{A5}, -C(O)R^{A5}, -C(O)OR^{A5} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C₁₋₄ alquilo.

En una realización, p es 0 y L¹, q, R^{A3}, R^{B3}, L², r, el Anillo B y R⁵ son como se definen en las siguientes realizaciones.

En una realización, L¹ es una fracción enlazadora seleccionada del grupo que consiste en: -NR^{A2}C(O)-, -C(O)NR^{A2}-, -NR^{A2}C(O)NR^{B2}-, -NR^{A2}SO₂-, -SO₂NR^{A2}-, -SO₂-, -C(O)-, -C(O)O- y -OC(O)-. En una realización, L¹ es una fracción enlazadora seleccionada del grupo que consiste en: -C(O)NR^{A2}-, -C(O)- y -C(O)O-. En una realización, R^{A2} y R^{B2} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo y C₁₋₄ alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: -OR^{A5}, -NR^{A5}R^{B5}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A5}C(O)R^{B5}, -C(O)NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}SO₂R^{B5}, -SO₂NR^{A5}R^{B5}, -SO₂R^{A5}, -C(O)R^{A5}, -C(O)OR^{A5} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C₁₋₄ alquilo. En una realización, R^{A2} es H.

En una realización, L¹ es una fracción enlazadora seleccionada del grupo que consiste en: -C(O)NR^{A2}-, -C(O)- y -C(O)O- y q, R^{A3}, R^{B3}, L², r, el Anillo B y R⁵ son como se definen en las siguientes realizaciones.

En una realización, q es 0.

En una realización, q es 1 o 2. Más preferiblemente, q es 2.

En una realización, q es 0 y L², r, el Anillo B y R⁵ son como se definen en las siguientes realizaciones. En una realización alternativa, q es 1 o 2 y R^{A3}, R^{B3}, L², r, el Anillo B y R⁵ son como se definen en las siguientes realizaciones.

En una realización, R^{A3} y R^{B3} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: H, halo, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} haloalquilo. Preferiblemente, R^{A3} y R^{B3} son cada uno H.

En una realización, R^{A3} y R^{B3} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: H, halo, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} haloalquilo y L^2 , r, el Anillo B y R^5 son como se definen en las siguientes realizaciones. En una realización, R^{A3} y R^{B3} son cada uno H y L^2 , r, el Anillo B y R^5 son como se definen en las siguientes realizaciones.

En una realización, L^2 es una fracción enlazadora seleccionada del grupo que consiste en: una unión, $NR^{A2}C(O)-$, $-C(O)NR^{A2}-$, $-NR^{A2}SO_2-$, $-SO_2NR^{A2}-$ y $-SO_2-$. En una realización, L^2 es una unión. En una realización, L^2 es $-SO_2-$.

En una realización, L^2 es una unión y r, el Anillo B y R^5 son como se definen en las siguientes realizaciones. En una realización alternativa, L^2 es $-SO_2-$ y r, el Anillo B y R^5 son como se definen en las siguientes realizaciones.

En una realización, r es 0 y R^5 es tal como se define en las siguientes realizaciones. En una realización alternativa, r es 1 y el Anillo B y R^5 son como se definen en las siguientes realizaciones.

En una realización, el Anillo B es un arilo de 6 a 10 miembros no sustituido o sustituido o un heteroarilo de 5 a 10 miembros no sustituido o sustituido que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. En una realización, el Anillo B es un arilo de 6 a 10 miembros no sustituido o sustituido. Preferiblemente, el Anillo B es un fenilo no sustituido o sustituido. Más preferiblemente, el Anillo B es un fenilo no sustituido.

En una realización, el Anillo B es un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros no sustituido o sustituido que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. Preferiblemente, el Anillo B es un heterocicloalquilo de 5 miembros no sustituido o sustituido que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, más preferiblemente el Anillo B es pirrolidinilo,

En una realización, el Anillo B es un fenilo no sustituido o sustituido (preferiblemente fenilo no sustituido) y R^5 es tal como se define en las siguientes realizaciones. En una realización alternativa, el Anillo B es un pirrolidinilo no sustituido o sustituido y R^5 es tal como se define en las siguientes realizaciones.

En una realización, R^5 se selecciona del grupo que consiste en: H, C_{1-4} alquilo, $-OR^{A2}$, y $-C(O)OR^{A2}$, en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y C_{1-4} alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: $-OR^{A5}$, $-NR^{A5}R^{B5}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-NR^{A5}C(O)R^{B5}$, $-C(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}SO_2R^{B5}$, $-SO_2NR^{A5}R^{B5}$, $-SO_2R^{A5}$, $-C(O)R^{A5}$, $-C(O)OR^{A5}$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C_{1-4} alquilo. Preferiblemente, R^{A2} y R^{B2} son en cada presentación independientemente H o C_1 alquilo.

En una realización, el compuesto de la presente invención tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (III) above;

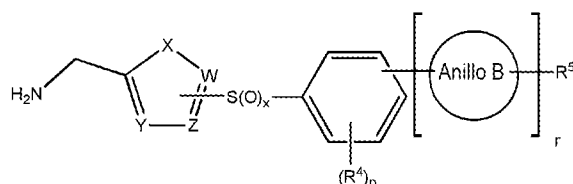
en el que W, X, Y, Z y x son como se definen para el compuesto de Fórmula (I); y

en el que R^4 , p, L^1 , R^{A3} , R^{B3} , q, L^2 , el Anillo B, r y R^5 son como se definen para el compuesto de Fórmula (III).

En una realización, p es 0 y L^1 , q, R^{A3} , R^{B3} , L^2 , r, el Anillo B y R^5 son como se definen en las siguientes realizaciones.

En una realización, p es 1 y R^4 se selecciona del grupo que consiste en halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-OR^{A2}$, $-NR^{A2}R^{B2}$, $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$, $-SO_2R^{A2}$ y $-C(O)OR^{A2}$, en el que el C_{1-4} alquilo y C_{1-4} haloalquilo son opcionalmente sustituidos con $-OR^{A2}$, en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alquilo sustituido con $-OR^{A5}$, en el que R^{A5} se selecciona del grupo que consiste en H y C_{1-4} alquilo; en el que en el grupo específico $-NR^{A2}R^{B2}$, R^{A2} y R^{B2} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo de 4 a 7 miembros; L^1 , q, R^{A3} , R^{B3} , L^2 , r, el Anillo B y R^5 son como se definen en las siguientes realizaciones.

En una realización, L^1 es una unión, q es 0, L^2 es una unión (de modo que el Anillo B está unido directamente al anillo de fenilo):



y r, el Anillo B y R^5 son como se definen en las siguientes realizaciones.

En una realización, r es 1 y el Anillo B y R^5 son como se definen en las siguientes realizaciones.

En una realización, el Anillo B es un fenilo no sustituido o sustituido (preferiblemente fenilo no sustituido) y R^5 es tal como se define en las siguientes realizaciones. En una realización alternativa, el Anillo B es un pirrolidinilo no sustituido o sustituido y R^5 es tal como se define en las siguientes realizaciones. En una realización alternativa, el Anillo B es un pirazolilo no sustituido o sustituido, un isoxazolilo no sustituido o sustituido, un piridinilo no sustituido o sustituido, un tiofenilo no sustituido o sustituido, un imidazol no sustituido o sustituido. y R^5 es tal como se define en las siguientes realizaciones.

En una realización, R^5 se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{3-6} cicloalquilo y C_{1-4} alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: $-OR^{A2}$, $-NR^{A2}R^{B2}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-NR^{A2}C(O)R^{B2}$, $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$, $-NR^{A2}SO_2R^{B2}$, $-SO_2NR^{A2}R^{B2}$, $-SO_2R^{A2}$, $-C(O)R^{A2}$, $-C(O)OR^{A2}$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C_{1-4} alquilo.

En una realización, el compuesto de la presente invención tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (III) above;

en el que W, X, Y, Z y x son como se definen para el compuesto de Fórmula (I); y

en el que R^4 , p, L^1 , R^{A3} , R^{B3} , q, L^2 , el Anillo B, r y R^5 son como se definen para el compuesto de Fórmula (III).

En una realización, p es 0.

En una realización, p es 1 y R^4 se selecciona del grupo que consiste en halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-OR^{A2}$, $-NR^{A2}R^{B2}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{A2}C(O)R^{B2}$, $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$, $-NR^{A2}SO_2R^{B2}$, $-SO_2NR^{A2}R^{B2}$, $-SO_2R^{A2}$, $-C(O)R^{A2}$, $-C(O)OR^{A2}$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y C_{1-4} alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: $-OR^{A5}$, $-NR^{A5}R^{B5}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-NR^{A5}C(O)R^{B5}$, $-C(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}SO_2R^{B5}$, $-SO_2NR^{A5}R^{B5}$, $-SO_2R^{A5}$, $-C(O)R^{A5}$, $-C(O)OR^{A5}$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C_{1-4} alquilo.

En una realización, L^1 es una fracción enlazadora seleccionada del grupo que consiste en: $-NR^{A2}SO_2-$, $-SO_2NR^{A2}-$ y $-SO_2-$; en el que R^{A2} se selecciona del grupo que consiste en: H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y C_{1-4} alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: $-OR^{A5}$, $-NR^{A5}R^{B5}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-NR^{A5}C(O)R^{B5}$, $-C(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}SO_2R^{B5}$, $-SO_2NR^{A5}R^{B5}$, $-SO_2R^{A5}$, $-C(O)R^{A5}$, $-C(O)OR^{A5}$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C_{1-4} alquilo. En una realización, R^{A2} es H. En una realización preferida, L^1 es $-SO_2-$.

En una realización, q es 0.

En una realización, q es 1, 2, 3 o 4. Preferiblemente, q es 1, 2 o 3. Más preferiblemente, q es 2 o 3.

En una realización, R^{A3} y R^{B3} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: H, halo, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} haloalquilo. Preferiblemente, R^{A3} y R^{B3} son cada uno H.

En una realización, L^2 es una unión.

En una realización, L^2 es una fracción enlazadora seleccionada del grupo que consiste en: $-NR^{A2}-$, $-NR^{A2}C(O)-$, $-C(O)NR^{A2}-$, $-NR^{A2}SO_2-$, $-SO_2NR^{A2}-$ y $-SO_2-$. En una realización, L^2 es una fracción enlazadora seleccionada del grupo que consiste en: $-NR^{A2}-$, $-NR^{A2}C(O)-$ y $-NR^{A2}SO_2-$. En una realización, R^{A2} es H.

En una realización, r es 0.

En una realización, r es 1. En una realización, el Anillo B es un arilo de 6 a 10 miembros no sustituido o sustituido, un heteroarilo de 5 a 10 miembros no sustituido o sustituido que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, un cicloalquilo de 3 a 10 miembros no sustituido o sustituido (preferiblemente un cicloalquilo de 3 a 6 miembros no sustituido o sustituido) o un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros no sustituido o sustituido (preferiblemente un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros no sustituido o sustituido) que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S.

En una realización, el Anillo B es un arilo de 6 a 10 miembros no sustituido o sustituido. Preferiblemente, el Anillo B es un fenilo no sustituido o sustituido.

En una realización, el Anillo B es un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros no sustituido o sustituido que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. En una realización, el Anillo B es un heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros no sustituido o sustituido que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o

S. Preferiblemente, el heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros no sustituido o sustituido incluye 1 o 2 átomos de nitrógeno.

Cuando el Anillo B está sustituido, los sustituyentes del Anillo B se seleccionan del grupo que consiste en: halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, -OR^{A2}, -NR^{A2}R^{B2}, -CN, -NO₂, -NR^{A2}C(O)R^{B2}, -C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}SO₂R^{B2}, -SO₂NR^{A2}R^{B2}, -SO₂R^{A2}, -C(O)R^{A2}, -C(O)OR^{A2} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: -OR^{A5}, -NR^{A5}R^{B5}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A5}C(O)R^{B5}, -C(O)NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}SO₂R^{B5}, -SO₂NR^{A5}R^{B5}, -SO₂R^{A5}, -C(O)R^{A5}, -C(O)OR^{A5} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C₁₋₄ alquilo.

Cuando el Anillo B está sustituido, los sustituyentes del Anillo B se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en: halo, arilo de 6 miembros, -OR^{A2}, -SO₂R^{A2} y -NR^{A2}SO₂R^{B2}, en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: -OR^{A5}, -NR^{A5}R^{B5}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A5}C(O)R^{B5}, -C(O)NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}SO₂R^{B5}, -SO₂NR^{A5}R^{B5}, -SO₂R^{A5}, -C(O)R^{A5}, -C(O)OR^{A5} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C₁₋₄ alquilo. Preferiblemente R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H y C₁₋₄ alquilo.

En una realización, el Anillo B es un fenilo no sustituido. En una realización, el Anillo B es pirrolidinilo no sustituido. En una realización, el Anillo B es piperazinilo no sustituido. En una realización, el Anillo B es 1,3-diazepanilo no sustituido.

En una realización, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en: H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, -OR^{A2}, -NR^{A2}R^{B2}, -N₃, -C(O)R^{A2}, -C(O)NR^{A2}R^{B2} y -SO₂R^{A2}, en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: -OH, -O-C₁₋₄ alquilo, NH₂, -NH(C₁₋₄ alquilo), -N(C₁₋₄ alquilo)₂, -SH, -S-C₁₋₄ alquilo, -CN, -NO₂, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N o S y C₃₋₆ cicloalquilo.

En una realización, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en: H, C₁₋₄ alquilo, -OR^{A2}, -NR^{A2}R^{B2}, -N₃, -C(O)R^{A2}, -C(O)NR^{A2}R^{B2} y -SO₂R^{A2}, en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo y C₁₋₄ alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: -OH, -O-C₁₋₄ alquilo, NH₂, -NH(C₁₋₄ alquilo), -N(C₁₋₄ alquilo)₂, -SH, -S-C₁₋₄ alquilo, -CN, -NO₂, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N o S y C₃₋₆ cicloalquilo. En una realización, R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C₁ alquilo y C₂ alquilo.

En una realización, p es 0 y L¹, q, R^{A3}, R^{B3}, L², r, el Anillo B y R⁵ son como se definen en las siguientes realizaciones.

En una realización, L¹ es una fracción enlazadora seleccionada del grupo que consiste en: -NR^{A2}SO₂-, -SO₂NR^{A2}-, y -SO₂-, en el que R^{A2} se selecciona del grupo que consiste en: H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo y C₁₋₄ alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: -OR^{A5}, -NR^{A5}R^{B5}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A5}C(O)R^{B5}, -C(O)NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}SO₂R^{B5}, -SO₂NR^{A5}R^{B5}, -SO₂R^{A5}, -C(O)R^{A5}, -C(O)OR^{A5} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C₁₋₄ alquilo. En una realización, R^{A2} es H. En una realización preferida, L¹ es -SO₂-.

En una realización, L¹ es -SO₂- y q, R^{A3}, R^{B3}, L², r, el Anillo B y R⁵ son como se definen en las siguientes realizaciones.

En una realización, q es 0.

En una realización, q es 1, 2, 3 o 4. Preferiblemente, q es 1, 2 o 3. Más preferiblemente, q es 2 o 3.

En una realización, q es 0 y L², r, el Anillo B y R⁵ son como se definen en las siguientes realizaciones. En una realización alternativa, q es 2 o 3 y R^{A3}, R^{B3}, L², r, el Anillo B y R⁵ son como se definen en las siguientes realizaciones.

En una realización, R^{A3} y R^{B3} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: H, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ haloalquilo. Preferiblemente, R^{A3} y R^{B3} son cada uno H.

En una realización, R^{A3} y R^{B3} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: H, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ haloalquilo y L², r, el Anillo B y R⁵ son como se definen en las siguientes realizaciones. En

una realización, R^{A3} y R^{B3} son cada uno H y L^2 , r, el Anillo B y R^5 son como se definen en las siguientes realizaciones.

En una realización, L^2 es una unión y r, el Anillo B y R^5 son como se definen en las siguientes realizaciones. En una realización alternativa, L^2 es una fracción enlazadora seleccionada del grupo que consiste en: $-NR^{A2}$, $-NR^{A2}C(O)-$ y $-NR^{A2}SO_2-$ y r, el Anillo B y R^5 son como se definen en las siguientes realizaciones. En una realización, R^{A2} es H.

En una realización, r es 0.

En una realización, r es 1. En una realización, el Anillo B es un anillo de 6 a 10 miembros no sustituido o sustituido o un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros no sustituido o sustituido que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. En una realización, el Anillo B es un anillo de 6 a 10 miembros no sustituido o sustituido. Preferiblemente, el Anillo B es un fenilo no sustituido o sustituido. En una realización, el Anillo B es un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros no sustituido o sustituido que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. En una realización, el Anillo B es un heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros no sustituido o sustituido que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. Preferiblemente, el heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros no sustituido o sustituido incluye 1 o 2 átomos de nitrógeno. En una realización, el Anillo B es un fenilo no sustituido. En una realización, el Anillo B es pirrolidinilo no sustituido. En una realización, el Anillo B es piperazinilo no sustituido. En una realización, el Anillo B es 1,3-diazepanilo no sustituido.

En una realización, r es 0 y R^5 es tal como se define en las siguientes realizaciones. En una realización, r es 1 y el Anillo B es fenilo no sustituido, pirrolidinilo no sustituido, piperazinilo no sustituido o 1,3-diazepanilo no sustituido y R^5 es tal como se define en las siguientes realizaciones.

En una realización, R^5 se selecciona del grupo que consiste en: H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-OR^{A2}$, $-NR^{A2}R^{B2}$, $-N_3$, $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$ y $-SO_2R^{A2}$, en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: $-OH$, $-O-C_{1-4}$ alquilo, NH_2 , $-NH(C_{1-4}$ alquilo), $-N(C_{1-4}$ alquilo) $_2$, $-CN$, $-NO_2$, anillo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N o S y C_{3-6} cicloalquilo. En una realización, R^5 se selecciona del grupo que consiste en: H, C_{1-4} alquilo, $-OR^{A2}$, $-NR^{A2}R^{B2}$, $-N_3$, $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$ y $-SO_2R^{A2}$, en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: $-OH$, $-O-C_{1-4}$ alquilo, NH_2 , $-NH(C_{1-4}$ alquilo), $-N(C_{1-4}$ alquilo) $_2$, $-CN$, $-NO_2$, anillo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N o S y C_{3-6} cicloalquilo. En una realización, R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C_1 alquilo y C_2 alquilo.

En una realización, el compuesto de la presente invención tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (III) above;

en el que W, X, Y, Z y x son como se definen para el compuesto de Fórmula (I);

en el que R^4 , p, L^1 , R^{A3} , R^{B3} , L^2 , el Anillo B, r y R^5 son como se definen para el compuesto de Fórmula (III); y

en el que p es 1 o 2 y q es 1, 2, 3 o 4;

siempre que un sustituyente R^4 , junto con el átomo al que está unido, forme un anillo de 5 o 6 miembros con uno de R^{A3} o R^{B3} , en el que al menos un sustituyente R^4 se selecciona del grupo que consiste en C_{1-4} alquilenilo y C_{2-4} alquilenilo y al menos un sustituyente R^{A3} o R^{B3} se selecciona del grupo que consiste en: C_{1-4} alquilenilo y C_{2-4} alquilenilo.

En una realización, p es 1.

En una realización, R^4 es un residuo C_{1-4} alquilenilo y uno de R^{A3} y R^{B3} es un residuo C_{1-4} alquilenilo, de modo que R^4 , junto con el átomo al que está unido, forma un anillo de 5 o 6 miembros con uno de R^{A3} o R^{B3} y el otro de R^{A3} y R^{B3} es H.

es un residuo C_{1-4} alquilenilo y uno de R^{A3} y R^{B3} es un residuo C_{1-4} alquilenilo, de modo que R^4 , junto con el átomo al que está unido, forma un anillo de 5 o 6 miembros con uno de R^{A3} o R^{B3} y el otro de R^{A3} y R^{B3} es H.

En una realización, q es 1.

En una realización L^1 se selecciona del grupo que consiste en: $-O-$, $-NR^{A2}$, $-S-$ y $-SO_2-$. En una realización L^1 es $-SO_2-$.

En una realización L^2 es una unión.

En una realización r es 0.

En una realización R^5 es H.

En una realización L^2 es una unión, r es 0 y R^5 es H.

En una realización, el compuesto de la presente invención tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (III) anterior;

en el que W, X, Y, Z y x son como se definen para el compuesto de Fórmula (I); y

en el que R^4 , p, L^1 , R^A , R^B , q, L^2 , el Anillo B, r y R^5 son como se definen para el compuesto de Fórmula (III).

En una realización, p es 0.

En una realización, p es 1 y R^4 se selecciona del grupo que consiste en halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-OR^A$, $-NR^A R^B$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^A C(O)R^B$, $-C(O)NR^A R^B$, $-NR^A SO_2 R^B$, $-SO_2 NR^A R^B$, $-SO_2 R^A$, $-C(O)R^A$, $-C(O)OR^A$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^A y R^B se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y C_{1-4} alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: $-OR^A$, $-NR^A R^B$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-NR^A C(O)R^B$, $-C(O)NR^A R^B$, $-NR^A SO_2 R^B$, $-SO_2 NR^A R^B$, $-SO_2 R^A$, $-C(O)R^A$, $-C(O)OR^A$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C_{1-4} alquilo.

En una realización, L^1 es una fracción enlazadora seleccionada del grupo que consiste en: $-NR^A SO_2$, $-SO_2 NR^A$ y $-SO_2$; en el que R^A se selecciona del grupo que consiste en: H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y C_{1-4} alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: $-OR^A$, $-NR^A R^B$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-NR^A C(O)R^B$, $-C(O)NR^A R^B$, $-NR^A SO_2 R^B$, $-SO_2 NR^A R^B$, $-SO_2 R^A$, $-C(O)R^A$, $-C(O)OR^A$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C_{1-4} alquilo. En una realización preferida, L^1 es $-SO_2$. En una realización preferida, L^1 es $-SO_2 NR^A$. En una realización, R^A es H o C_{1-4} alquilo, preferiblemente C_1 alquilo.

En una realización, q es 0.

En una realización, q es 1, 2, 3 o 4. Preferiblemente, q es 1, 2 o 3. Más preferiblemente, q es 2 o 3.

En una realización, R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: H, halo, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} haloalquilo. Preferiblemente, R^A y R^B son cada uno H.

En una realización, L^2 es una unión.

En una realización, L^2 es una fracción enlazadora seleccionada del grupo que consiste en: $-NR^A$, $-NR^A C(O)$, $-C(O)NR^A$, $-NR^A SO_2$, $-SO_2 NR^A$ y $-SO_2$. En una realización, L^2 es una fracción enlazadora seleccionada del grupo que consiste en: $-NR^A$, $-NR^A C(O)$ y $-NR^A SO_2$. En una realización, R^A es H.

En una realización, r es 0.

En una realización, r es 1. En una realización, el Anillo B es un arilo de 6 a 10 miembros no sustituido o sustituido, un heteroarilo de 5 a 10 miembros no sustituido o sustituido que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, un cicloalquilo de 3 a 10 miembros no sustituido o sustituido o un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros no sustituido o sustituido que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S.

En una realización, el Anillo B es un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros no sustituido o sustituido que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. En una realización, el Anillo B es un heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros no sustituido o sustituido que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. En una realización, el Anillo B es un anillo heterocicloalquilo no sustituido o sustituido seleccionado del grupo que consiste en: azetidino, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, succinimidilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, dioxolanilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dióxido de tiomorfolinilo, piperazinilo, dioxanilo, tetrahidropiranilo, azepanilo y diazepanilo. Preferiblemente, el heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros no sustituido o sustituido incluye 1 o 2 átomos de nitrógeno. Más preferiblemente, el Anillo B es un heterocicloalquilo de 5 miembros no sustituido o sustituido que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S.

Cuando el Anillo B está sustituido, los sustituyentes del Anillo B se seleccionan del grupo que consiste en: halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, $-OR^A$, $-NR^A R^B$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^A C(O)R^B$, $-C(O)NR^A R^B$, $-NR^A SO_2 R^B$, $-SO_2 NR^A R^B$, $-SO_2 R^A$, $-C(O)R^A$, $-C(O)OR^A$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^A y R^B se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: $-OR^A$, $-NR^A R^B$, $-CN$, $-$

NO_2 , $-\text{N}_3$, $-\text{NR}^{\text{A5}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B5}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A5}}\text{R}^{\text{B5}}$, $-\text{NR}^{\text{A5}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{B5}}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{A5}}\text{R}^{\text{B5}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A5}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A5}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A5}}$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C_{1-4} alquilo.

- 5 Cuando el Anillo B está sustituido, los sustituyentes del Anillo B se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en: halo, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} haloalquilo.

En una realización, el Anillo B es pirrolidinilo no sustituido.

- 10 En una realización, R^5 se selecciona del grupo que consiste en: H; C_{1-4} alquilo; C_{1-4} haloalquilo; C_{1-4} alquilo o C_{1-4} haloalquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: $-\text{OR}^{\text{A2}}$, $-\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{B2}}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{NR}^{\text{A2}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B2}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{B2}}$, $-\text{NR}^{\text{A2}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{B2}}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{B2}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A2}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A2}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A2}}$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y C_{1-4} alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: $-\text{OR}^{\text{A5}}$, $-\text{NR}^{\text{A5}}\text{R}^{\text{B5}}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{NR}^{\text{A5}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B5}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A5}}\text{R}^{\text{B5}}$, $-\text{NR}^{\text{A5}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{B5}}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{A5}}\text{R}^{\text{B5}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A5}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A5}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A5}}$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C_{1-4} alquilo. Preferiblemente R^5 se selecciona del grupo que consiste en H, C_1 alquilo y C_1 alquilo sustituido con OH.

En una realización, p es 0 y L^1 , q, R^{A3} , R^{B3} , L^2 , r, el Anillo B y R^5 son como se definen en las siguientes realizaciones:

- 20 En una realización, L^1 es una fracción enlazadora seleccionada del grupo que consiste en: $-\text{NR}^{\text{A2}}\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{A2}}-$ y $-\text{SO}_2-$, en el que R^{A2} se selecciona del grupo que consiste en: H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y C_{1-4} alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: $-\text{OR}^{\text{A5}}$, $-\text{NR}^{\text{A5}}\text{R}^{\text{B5}}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{NR}^{\text{A5}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B5}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A5}}\text{R}^{\text{B5}}$, $-\text{NR}^{\text{A5}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{B5}}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{A5}}\text{R}^{\text{B5}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A5}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A5}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A5}}$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C_{1-4} alquilo. En una realización preferida, L^1 es $-\text{SO}_2-$. En una realización preferida, L^1 es $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{A2}}-$. En una realización, R^{A2} es H o C_{1-4} alquilo, preferiblemente C_1 alquilo.

- 25 En una realización, L^1 es $-\text{SO}_2-$ y q, R^{A3} , R^{B3} , L^2 , r, el Anillo B y R^5 son como se definen en las siguientes realizaciones. En una realización alternativa, L^1 es $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{A2}}-$, preferiblemente SO_2NMe , y q, R^{A3} , R^{B3} , L^2 , r, el Anillo B y R^5 son como se definen en las siguientes realizaciones.

En una realización, q es 0.

En una realización, q es 0 y L^2 , r, el Anillo B y R^5 son como se definen en las siguientes realizaciones.

- 30 En una realización, L^2 es una unión.

En una realización, L^2 es una unión y r, el Anillo B y R^5 son como se definen en las siguientes realizaciones.

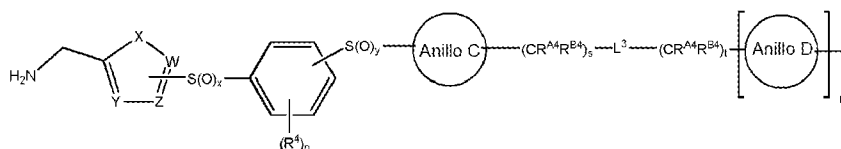
En una realización, r es 0.

- 35 En una realización, r es 1. En una realización, el Anillo B es un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros no sustituido o sustituido que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. En una realización, el Anillo B es un heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros no sustituido o sustituido que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. Preferiblemente, el heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros no sustituido o sustituido incluye 1 o 2 átomos de nitrógeno. En una realización, el Anillo B es pirrolidinilo no sustituido.

- 40 En una realización, r es 0 y R^5 es tal como se define en las siguientes realizaciones. En una realización, r es 1 y el Anillo B es pirrolidinilo no sustituido y R^5 es tal como se define en las siguientes realizaciones.

- 45 En una realización, R^5 se selecciona del grupo que consiste en: H; C_{1-4} alquilo; C_{1-4} haloalquilo; C_{1-4} alquilo o C_{1-4} haloalquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: $-\text{OR}^{\text{A2}}$, $-\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{B2}}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{NR}^{\text{A2}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B2}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{B2}}$, $-\text{NR}^{\text{A2}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{B2}}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{B2}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A2}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A2}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A2}}$ y C_{3-6} cicloalquilo; en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y C_{1-4} alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: $-\text{OR}^{\text{A5}}$, $-\text{NR}^{\text{A5}}\text{R}^{\text{B5}}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{NR}^{\text{A5}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B5}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A5}}\text{R}^{\text{B5}}$, $-\text{NR}^{\text{A5}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{B5}}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{A5}}\text{R}^{\text{B5}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A5}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A5}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A5}}$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C_{1-4} alquilo. Preferiblemente R^5 se selecciona del grupo que consiste en H, C_1 alquilo y C_1 alquilo sustituido con OH.

- 50 En una realización, el compuesto de la presente invención tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (IV):



en el que W, X, Y, Z y x son como se definen para el compuesto de Fórmula (I);

en el que R⁴ y p son como se definen para el compuesto de Fórmula (III);

y es 1 o 2;

- 5 "Anillo C" es un sistema de anillo de 4 a 12 miembros no sustituido, que incluye 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; o un sistema de anillo de 4 a 12 miembros sustituido, que incluye 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S que es sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N o S, -OR^{A2}, =O, -NR^{A2}R^{B2}, -SR^{A2}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A2}C(O)R^{B2}, -C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(O)OR^{B2}, -OC(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}SO₂R^{B2}, -SO₂NR^{A2}R^{B2}, -SO₂R^{A2}, -C(O)R^{A2}, -C(O)OR^{A2} y C₃₋₆ cicloalquilo;
- 10

L³ es una fracción enlazadora seleccionada del grupo que consiste en: una unión, -O-, -NR^{A2}-, -S-, -NR^{A2}C(O)-, -NR^{A2}C(O)O-, -C(O)NR^{A2}-, -OC(O)NR^{A2}-, -NR^{A2}C(O)NR^{B2}-, -NR^{A2}SO₂-, -SO₂NR^{A2}-, -SO₂-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-;

- 15 R^{A4} y R^{B4} se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición del grupo que consiste en: H, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, -OR^{A2}, -NR^{A2}R^{B2}, -CN, -NO₂, -NR^{A2}C(O)R^{B2}, -C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}SO₂R^{B2}, -SO₂NR^{A2}R^{B2}, -SO₂R^{A2}, -C(O)R^{A2}, -C(O)OR^{A2} y C₃₋₆ cicloalquilo; o juntos R^{A4} y R^{B4} son =O, en el que los grupos C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo y C₃₋₆ cicloalquilo son ellos mismos opcionalmente sustituidos con R^{A2}, halo, -OR^{A2}, =O, -NR^{A2}R^{B2}, -SR^{A2}, -CN, -NO₂, -NR^{A2}C(O)R^{B2}, -C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(O)OR^{B2}, -OC(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}SO₂R^{B2}, -SO₂NR^{A2}R^{B2}, -SO₂R^{A2}, -C(O)R^{A2}, -C(O)OR^{A2} y C₃₋₆ cicloalquilo;
- 20

en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N o S y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que los grupos C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros y C₃₋₆ cicloalquilo son ellos mismos

25 opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OR^{A5}, -NR^{A5}R^{B5}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A5}C(O)R^{B5}, -C(O)NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}SO₂R^{B5}, -SO₂NR^{A5}R^{B5}, -SO₂R^{A5}, -C(O)R^{A5}, -C(O)OR^{A5} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C₁₋₄ alquilo; en el que en el grupo específico -NR^{A2}R^{B2}, R^{A2} y R^{B2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo de 4 a 7 miembros; y

- 30 en el que en el grupo específico -NR^{A5}R^{B5}, R^{A5} y R^{B5} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo de 4 a 7 miembros;

s es 0, 1, 2, 3 o 4;

t es 0, 1, 2, 3 o 4;

u es 0 o 1;

- 35 "Anillo D" es un sistema de anillo de 4 a 12 miembros no sustituido, que incluye 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; o un sistema de anillo de 4 a 12 miembros sustituido, que incluye 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S que es sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N o S, -OR^{A2}, -NR^{A2}R^{B2}, -SR^{A2}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A2}C(O)R^{B2}, -C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(O)OR^{B2}, -OC(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}SO₂R^{B2}, -SO₂NR^{A2}R^{B2}, -SO₂R^{A2}, -C(O)R^{A2}, -C(O)OR^{A2} y C₃₋₆ cicloalquilo;
- 40

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, -O-C₁₋₄ alquilo, -O-C₁₋₄ haloalquilo, -OR^{A2}, -NR^{A2}R^{B2}, -CN, -NO₂, -NR^{A2}C(O)R^{B2}, -C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}SO₂R^{B2}, -SO₂NR^{A2}R^{B2}, -SO₂R^{A2}, -C(O)R^{A2}, -C(O)OR^{A2} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo y C₁₋₄ alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: -OR^{A5}, -NR^{A5}R^{B5}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A5}C(O)R^{B5}, -C(O)NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}SO₂R^{B5}, -SO₂NR^{A5}R^{B5}, -SO₂R^{A5}, -C(O)R^{A5}, -C(O)OR^{A5} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C₁₋₄ alquilo; en el que en el grupo específico -NR^{A2}R^{B2}, R^{A2} y R^{B2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un

45

sistema de anillo de 4 a 7 miembros; y en el que en el grupo específico -NR^{A5}R^{B5}, R^{A5} y R^{B5} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo de 4 a 7 miembros.

En una realización, p es 0.

- 5 En una realización, p es 1 y R⁴ se selecciona del grupo que consiste en halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, -OR^{A2}, -NR^{A2}R^{B2}, -CN, -NO₂, -NR^{A2}C(O)R^{B2}, -C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}SO₂R^{B2}, -SO₂NR^{A2}R^{B2}, -SO₂R^{A2}, -C(O)R^{A2}, -C(O)OR^{A2} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo y C₁₋₄ alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: -OR^{A5}, -NR^{A5}R^{B5}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A5}C(O)R^{B5}, -C(O)NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}SO₂R^{B5}, -SO₂NR^{A5}R^{B5}, -SO₂R^{A5}, -C(O)R^{A5}, -C(O)OR^{A5} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C₁₋₄ alquilo.

En una realización, y es 1.

En una realización, y es 2.

- 15 En una realización, el Anillo C es un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros no sustituido o sustituido que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. En una realización, el Anillo C es un heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros no sustituido o sustituido que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. En una realización, el Anillo C es un anillo heterocicloalquilo no sustituido o sustituido seleccionado del grupo que consiste en: azetidino, oxetano, tetrahydrofurano, pirrolidino, imidazolidino, succinimido, pirazolidino, oxazolidino, dioxolano, isoxazolidino, tiazolidino, isotiazolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piperazino, dioxano, tetrahydropirano, azepano y diazepano. Preferiblemente, el heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros no sustituido o sustituido incluye 1 o 2 átomos de nitrógeno. Más preferiblemente, el Anillo C es un heterocicloalquilo de 5 miembros no sustituido o sustituido que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S.

- 25 Cuando el anillo C es sustituido, los sustituyentes del anillo C se seleccionan del grupo que consiste en: halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, anillo de 6 miembros, heteroanillo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, -OR^{A2}, -NR^{A2}R^{B2}, -CN, -NO₂, -NR^{A2}C(O)R^{B2}, -C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}SO₂R^{B2}, -SO₂NR^{A2}R^{B2}, -SO₂R^{A2}, -C(O)R^{A2}, -C(O)OR^{A2} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: -OR^{A5}, -NR^{A5}R^{B5}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A5}C(O)R^{B5}, -C(O)NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}SO₂R^{B5}, -SO₂NR^{A5}R^{B5}, -SO₂R^{A5}, -C(O)R^{A5}, -C(O)OR^{A5} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C₁₋₄ alquilo.

En una realización, el Anillo C es pirrolidino no sustituido,

En una realización, s es 1.

En una realización, t es 1. En una realización, t es 0.

- 35 En una realización, R^{A4} y R^{B4} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: H, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ haloalquilo. Preferiblemente, R^{A4} y R^{B4} son cada uno H.

- 40 En una realización, L³ es una fracción enlazadora seleccionada del grupo que consiste en: -O-, -NR^{A2}-, -S-, -NR^{A2}C(O)-, -NR^{A2}C(O)O-, -C(O)NR^{A2}-, -NR^{A2}C(O)NR^{B2}-, -OC(O)NR^{A2}-, -NR^{A2}SO₂- y -SO₂NR^{A2}-. En una realización, L³ es una fracción enlazadora seleccionada del grupo que consiste en: -O-, -NR^{A2}C(O)O-, -OC(O)NR^{A2}-, -NR^{A2}SO₂- y -SO₂NR^{A2}-. En una realización, L³ es una fracción enlazadora seleccionada del grupo que consiste en: -O-, -OC(O)NR^{A2}- y -NR^{A2}SO₂-.

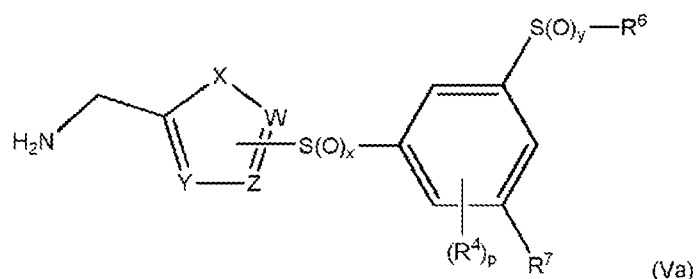
En una realización, u es 0. En una realización, u es 1.

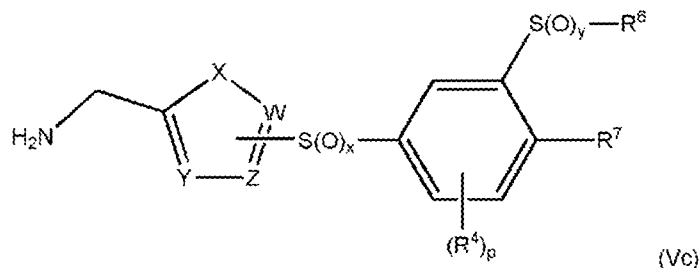
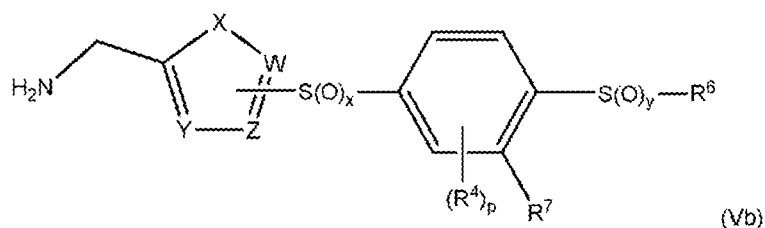
En una realización, el Anillo D es un anillo de 6 a 10 miembros no sustituido o sustituido. Preferiblemente, el Anillo D es un unsubstituted o substituted fenilo.

- 45 Cuando el Anillo D está sustituido, los sustituyentes del Anillo B se seleccionan del grupo que consiste en: halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, anillo de 6 miembros, heteroanillo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, -OR^{A2}, -NR^{A2}R^{B2}, -CN, -NO₂, -NR^{A2}C(O)R^{B2}, -C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}SO₂R^{B2}, -SO₂NR^{A2}R^{B2}, -SO₂R^{A2}, -C(O)R^{A2}, -C(O)OR^{A2} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: -OR^{A5}, -NR^{A5}R^{B5}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A5}C(O)R^{B5}, -C(O)NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}SO₂R^{B5}, -SO₂NR^{A5}R^{B5}, -SO₂R^{A5}, -C(O)R^{A5}, -C(O)OR^{A5} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C₁₋₄ alquilo.

En una realización, el Anillo D es un fenilo no sustituido.

- En una realización, R^5 se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-OR^{A2}$, $-NR^{A2}R^{B2}$, en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y C_{1-4} alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: $-OR^{A5}$, $-NR^{A5}R^{B5}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-NR^{A5}C(O)R^{B5}$, $-C(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}SO_2R^{B5}$, $-SO_2NR^{A5}R^{B5}$, $-SO_2R^{A5}$, $-C(O)R^{A5}$, $-C(O)OR^{A5}$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C_{1-4} alquilo. En una realización, R^5 se selecciona del grupo que consiste en: H y halo, preferiblemente R^5 se selecciona del grupo que consiste en: H y F. En una realización, R^5 es C_{1-4} alquilo, preferiblemente C_1 , C_2 , C_3 o C_4 alquilo.
- En una realización, p es 0 y y, el Anillo C, s, R^{A4} , R^{B4} , L^3 , t, u, el Anillo D y R^5 son como se definen en las siguientes realizaciones.
- En una realización, y es 1. En una realización, y es 2.
- En una realización, y es 1 y Ring C, s, R^{A4} , R^{B4} , L^3 , t, u, el Anillo D y R^5 son como se definen en las siguientes realizaciones. En una realización, y es 2 y Ring C, s, R^{A4} , R^{B4} , L^3 , t, u, el Anillo D y R^5 son como se definen en las siguientes realizaciones.
- En una realización, el Anillo C es un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros no sustituido o sustituido que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. En una realización, el Anillo C es un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros no sustituido o sustituido que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. Preferiblemente, el heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros no sustituido o sustituido incluye 1 o 2 átomos de nitrógeno. En una realización, el Anillo C es pirrolidinilo no sustituido,
- En una realización, el Anillo C es pirrolidinilo no sustituido y s, R^{A4} , R^{B4} , L^3 , t, u, el Anillo D y R^5 son como se definen en las siguientes realizaciones.
- En una realización, s es 1 y R^{A4} , R^{B4} , L^3 , t, u, el Anillo D y R^5 son como se definen en las siguientes realizaciones.
- En una realización, s es 1 y R^{A4} y R^{B4} son cada uno H y L^3 , t, u, el Anillo D y R^5 son como se definen en las siguientes realizaciones.
- En una realización, t es 1 y R^{A4} y R^{B4} son cada uno H y L^3 , u, el Anillo D y R^5 son como se definen en las siguientes realizaciones.
- En una realización, t es 0 y L^3 , u, el Anillo D y R^5 son como se definen en las siguientes realizaciones.
- En una realización, L^3 es una fracción enlazadora seleccionada del grupo que consiste en: $-O-$, $-OC(O)NR^{A2}-$ y $-NR^{A2}SO_2-$ y u, el Anillo D y R^5 son como se definen en las siguientes realizaciones.
- En una realización, u es 0 y R^5 es tal como se define en las siguientes realizaciones. En una realización, u es 1 y el Anillo D y R^5 son como se definen en las siguientes realizaciones.
- En una realización, el Anillo D es un arilo de 6 a 10 miembros no sustituido o sustituido, preferiblemente un fenilo no sustituido o sustituido, y R^5 es tal como se define en las siguientes realizaciones.
- En una realización, R^5 se selecciona del grupo que consiste en: H, halo (e.g. F, Cl, Br o I), C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-OR^{A2}$, $-NR^{A2}R^{B2}$, en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y C_{1-4} alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: $-OR^{A5}$, $-NR^{A5}R^{B5}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-NR^{A5}C(O)R^{B5}$, $-C(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}SO_2R^{B5}$, $-SO_2NR^{A5}R^{B5}$, $-SO_2R^{A5}$, $-C(O)R^{A5}$, $-C(O)OR^{A5}$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C_{1-4} alquilo. En una realización, R^5 se selecciona del grupo que consiste en: H y halo, preferiblemente R^5 se selecciona del grupo que consiste en: H y F. En una realización, R^5 es C_{1-4} alquilo, preferiblemente C_1 , C_2 , C_3 o C_4 alquilo.
- En una realización, el compuesto de la presente invención tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (Va), (Vb) o (Vc):





en el que W, X, Y, Z y x son como se definen para el compuesto de Fórmula (I);

en el que R⁴ y p son como se definen para el compuesto de Fórmula (III);

5 y es 1 o 2;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en: C₁₋₄ alquilo no sustituido; C₁₋₄ alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, -OR^{A2}, =O, -NR^{A2}R^{B2}, -SR^{A2}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A2}C(O)R^{B2}, -C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(O)OR^{B2}, -OC(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}SO₂R^{B2}, -SO₂NR^{A2}R^{B2}, -SO₂R^{A2}, -C(O)R^{A2}, -C(O)OR^{A2} y C₃₋₆ cicloalquilo; un sistema de anillo de 3 a 12 miembros no sustituido, que incluye 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; y un sistema de anillo de 3 a 12 miembros, que incluye 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, -OR^{A2}, =O, -NR^{A2}R^{B2}, -SR^{A2}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A2}C(O)R^{B2}, -C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(O)OR^{B2}, -OC(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}SO₂R^{B2}, -SO₂NR^{A2}R^{B2}, -SO₂R^{A2}, -C(O)R^{A2}, -C(O)OR^{A2} y C₃₋₆ cicloalquilo;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en: halo, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno, C₂₋₄ alquino (opcionalmente sustituido con TMS), C₁₋₄ haloalquilo, arilo de 6 a 10 miembros no sustituido o sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros no sustituido o sustituido que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, un cicloalquilo de 3 a 10 miembros no sustituido o sustituido (preferiblemente un cicloalquilo de 3 a 6 miembros no sustituido o sustituido) o un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros no sustituido o sustituido (preferiblemente un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros no sustituido o sustituido) que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, -OR^{A2}, -NR^{A2}R^{B2}, -SR^{A2}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A2}C(O)R^{B2}, -C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(O)OR^{B2}, -OC(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}SO₂R^{B2}, -SO₂NR^{A2}R^{B2}, -SO₂R^{A2}, -C(O)R^{A2} y -C(O)OR^{A2}, en el que los grupos C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno, C₂₋₄ alquino, C₁₋₄ haloalquilo, arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquilo de 3 a 10 miembros y heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros son opcionalmente sustituidos con R^{A2}, halo, -OR^{A2}, =O, -NR^{A2}R^{B2}, -SR^{A2}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A2}C(O)R^{B2}, -C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(O)OR^{B2}, -OC(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}C(O)NR^{A2}R^{B2}, -NR^{A2}SO₂R^{B2}, -SO₂NR^{A2}R^{B2}, -SO₂R^{A2}, -C(O)R^{A2}, -C(O)OR^{A2} y C₃₋₆ cicloalquilo;

en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo y C₁₋₄ alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: -OR^{A5}, -NR^{A5}R^{B5}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A5}C(O)R^{B5}, -C(O)NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}SO₂R^{B5}, -SO₂NR^{A5}R^{B5}, -SO₂R^{A5}, -C(O)R^{A5}, -C(O)OR^{A5} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C₁₋₄ alquilo; en el que en el grupo específico -NR^{A2}R^{B2}, R^{A2} y R^{B2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo de 4 a 7 miembros; y en el que en el grupo específico -NR^{A5}R^{B5}, R^{A5} y R^{B5} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo de 4 a 7 miembros.

En una realización, y es 2.

40 En una realización, p es 0.

En una realización, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en: C₁₋₄ alquilo no sustituido y un sistema de anillo de 3 a 12 miembros no sustituido, que incluye 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S.

En una realización, R^6 se selecciona del grupo que consiste en: C_1 , C_2 o C_3 alquilo no sustituido, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

En una realización, R^6 es un sistema de anillo de 5, 6 o 7 miembros que incluye 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. En una realización, R^6 es un sistema de anillo de 5 miembros que incluye 0 o 1 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. En una realización, R^6 es pirrolidina.

En una realización, R^7 se selecciona del grupo que consiste en: C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alqueno, C_{2-4} alquino (opcionalmente sustituido con TMS), C_{1-4} haloalquilo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, $-OR^{A2}$, $-NR^{A2}R^{B2}$, $-SR^{A2}$, $-CN$ y $-NO_2$, en el que los grupos C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alqueno, C_{2-4} alquino, C_{1-4} haloalquilo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros y C_{3-6} cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con R^{A2} , halo, $-OR^{A2}$, $=O$, $-NR^{A2}R^{B2}$, $-SR^{A2}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-NR^{A2}C(O)R^{B2}$, $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$, $-NR^{A2}C(O)OR^{B2}$, $-OC(O)NR^{A2}R^{B2}$, $-NR^{A2}C(O)NR^{A2}R^{B2}$, $-NR^{A2}SO_2R^{B2}$, $-SO_2NR^{A2}R^{B2}$, $-SO_2R^{A2}$, $-C(O)R^{A2}$, $-C(O)OR^{A2}$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y C_{1-4} alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: $-OR^{A5}$, $-NR^{A5}R^{B5}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-NR^{A5}C(O)R^{B5}$, $-C(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}SO_2R^{B5}$, $-SO_2NR^{A5}R^{B5}$, $-SO_2R^{A5}$, $-C(O)R^{A5}$, $-C(O)OR^{A5}$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C_{1-4} alquilo.

En una realización, R^7 se selecciona del grupo que consiste en: C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquino (opcionalmente sustituido con TMS), C_{1-4} haloalquilo, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, y $-OR^{A2}$, en el que los grupos C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquino, C_{1-4} haloalquilo, arilo de 6 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros son opcionalmente sustituidos con R^{A2} , halo, $-OR^{A2}$, $=O$, $-NR^{A2}R^{B2}$, $-SR^{A2}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-NR^{A2}C(O)R^{B2}$, $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$, $-NR^{A2}C(O)OR^{B2}$, $-OC(O)NR^{A2}R^{B2}$, $-NR^{A2}C(O)NR^{A2}R^{B2}$, $-NR^{A2}SO_2R^{B2}$, $-SO_2NR^{A2}R^{B2}$, $-SO_2R^{A2}$, $-C(O)R^{A2}$, $-C(O)OR^{A2}$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan del grupo que consiste en: H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y C_{1-4} alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: $-OR^{A5}$, $-NR^{A5}R^{B5}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-NR^{A5}C(O)R^{B5}$, $-C(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}SO_2R^{B5}$, $-SO_2NR^{A5}R^{B5}$, $-SO_2R^{A5}$, $-C(O)R^{A5}$, $-C(O)OR^{A5}$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C_{1-4} alquilo.

En una realización, R^7 es C_{1-4} alquilo, opcionalmente R^7 es C_1 , C_2 , C_3 o C_4 alquilo. Preferiblemente, R^7 es C_4 alquilo. Más preferiblemente R^7 es terc-butilo.

En una realización, R^7 es C_{1-4} haloalquilo, opcionalmente R^7 es C_1 , C_2 , C_3 o C_4 haloalquilo. Preferiblemente, R^7 es C_1 haloalquilo. Más preferiblemente R^7 es CF_3 .

En una realización, R^7 es $-OR^{A2}$, en el que R^{A2} se selecciona del grupo que consiste en: H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y C_{1-4} alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: $-OR^{A5}$, $-NR^{A5}R^{B5}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-NR^{A5}C(O)R^{B5}$, $-C(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}SO_2R^{B5}$, $-SO_2NR^{A5}R^{B5}$, $-SO_2R^{A5}$, $-C(O)R^{A5}$, $-C(O)OR^{A5}$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C_{1-4} alquilo. Preferiblemente, R^7 es $-OR^{A2}$, en el que R^{A2} es C_1 , C_2 , C_3 o C_4 alquilo. Más preferiblemente, R^{A2} es etilo, isopropilo o terc-butilo.

En una realización, R^7 es arilo de 6 miembros que es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-O-C_{1-4}$ alquilo, $-O-C_{1-4}$ haloalquilo. En una realización, R^7 es fenilo no sustituido. En una realización, R^7 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-O-C_{1-4}$ alquilo, $-O-C_{1-4}$ haloalquilo. En una realización, R^7 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, C_{1-4} alquilo y $-O-C_{1-4}$ alquilo. Preferiblemente, R^7 es sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: C_1 alquilo, C_2 alquilo, C_3 alquilo, C_4 alquilo, $-O-C_1$ alquilo, $-O-C_2$ alquilo, $-O-C_3$ alquilo, $-O-C_4$ alquilo, cloro y fluoro. Preferiblemente, R^7 es sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: C_1 alquilo, C_2 alquilo, $-O-C_1$ alquilo, $-O-C_2$ alquilo, cloro y fluoro.

En una realización, R^7 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S que es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-O-C_{1-4}$ alquilo, $-O-C_{1-4}$ haloalquilo.

En una realización, R^7 se selecciona del grupo que consiste en: azetidino, oxetano, tetrahydrofurano, pirrolidino, pirrolino, imidazolidino, imidazolino, succinimido, pirazolidino, pirazolino, oxazolidino, oxazolinilo, dioxolano, isoxazolidino, isoxazolino, tiazolidino, tiazolino, isotiazolidino, isotiazolinilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piperazino, dioxano, dihidropirano, tetrahidropirano, piridilo, piridazino, pirimidino, pirazino, tiofenilo, furano, pirrolo, pirazolo, imidazolo, triazolo, oxazolo, isoxazolo, tiazolo, isotiazolo, oxadiazolo, azepano y diazepano que es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-O-C_{1-4}$ alquilo, $-O-C_{1-4}$ haloalquilo.

- En una realización, R^7 se selecciona del grupo que consiste en: piridilo, tiofenilo y pirazolilo que es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-O-C_{1-4}$ alquilo, $-O-C_{1-4}$ haloalquilo. Preferiblemente, R^7 es sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: C_1 alquilo, C_2 alquilo, $-O-C_1$ alquilo, $-O-C_2$ alquilo, cloro y fluoro. Más preferiblemente, R^7 es un C_1 alquilo.
- En una realización, R^7 es C_{2-4} alquínilo, que es opcionalmente sustituido con TMS.
- En una realización, p es 0 y y, R^6 y R^7 son como se definen en las siguientes realizaciones.
- En una realización, y es 1 y R^6 y R^7 son como se definen en las siguientes realizaciones. En una realización, y es 2 y R^6 y R^7 son como se definen en las siguientes realizaciones.
- 10 En una realización, R^6 se selecciona del grupo que consiste en: C_1 , C_2 o C_3 alquilo no sustituido, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo o isopropilo y R^7 es tal como se define en las siguientes realizaciones.
- En una realización, R^7 es C_{1-4} alquilo, opcionalmente R^7 es C_1 , C_2 , C_3 o C_4 alquilo. Preferiblemente, R^7 es C_4 alquilo. Más preferiblemente R^7 es terc-butilo.
- 15 En una realización, R^7 es C_{1-4} haloalquilo, opcionalmente R^7 es C_1 , C_2 , C_3 o C_4 haloalquilo. Preferiblemente, R^7 es C_1 haloalquilo. Más preferiblemente R^7 es CF_3 .
- En una realización, R^7 es $-OR^{A2}$, en el que R^{A2} se selecciona del grupo que consiste en: H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y C_{1-4} alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: $-OR^{A5}$, $-NR^{A5}R^{B5}$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-NR^{A5}C(O)R^{B5}$, $-C(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}SO_2R^{B5}$, $-SO_2NR^{A5}R^{B5}$, $-SO_2R^{A5}$, $-C(O)R^{A5}$, $-C(O)OR^{A5}$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C_{1-4} alquilo. Preferiblemente, R^7 es $-OR^{A2}$, en el que R^{A2} es C_1 , C_2 , C_3 o C_4 alquilo. Más preferiblemente, R^{A2} es etilo, isopropilo o terc-butilo.
- 20 En una realización, R^7 es arilo de 6 miembros que es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-O-C_{1-4}$ alquilo, $-O-C_{1-4}$ haloalquilo. En una realización, R^7 es fenilo no sustituido. En una realización, R^7 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-O-C_{1-4}$ alquilo, $-O-C_{1-4}$ haloalquilo. En una realización, R^7 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, C_{1-4} alquilo y $-O-C_{1-4}$ alquilo. Preferiblemente, R^7 es sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: C_1 alquilo, C_2 alquilo, $-O-C_1$ alquilo, $-O-C_2$ alquilo, cloro y fluoro.
- 25 En una realización, R^7 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S que es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-O-C_{1-4}$ alquilo, $-O-C_{1-4}$ haloalquilo.
- En una realización, R^7 se selecciona del grupo que consiste en: azetidino, oxetano, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, succinimidilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, dioxolanilo, isoxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, dioxanilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, azepanilo y diazepanilo que es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-O-C_{1-4}$ alquilo, $-O-C_{1-4}$ haloalquilo.
- 30 En una realización, R^7 se selecciona del grupo que consiste en: piridilo, tiofenilo y pirazolilo que es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-O-C_{1-4}$ alquilo, $-O-C_{1-4}$ haloalquilo. Preferiblemente, R^7 es sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: C_1 alquilo, C_2 alquilo, $-O-C_1$ alquilo, $-O-C_2$ alquilo, cloro y fluoro. Más preferiblemente, R^7 es un C_1 alquilo sustituido.
- 35 En una realización, R^7 es C_{2-4} alquínilo, que es opcionalmente sustituido con TMS.
- En una realización, R^6 es pirrolidina y R^7 es tal como se define en las siguientes realizaciones:
- En una realización, R^7 es C_{1-4} alquilo, opcionalmente R^7 es C_1 , C_2 , C_3 o C_4 alquilo. Preferiblemente, R^7 es C_4 alquilo. Más preferiblemente R^7 es terc-butilo.
- 40 En una realización, R^7 es C_{1-4} haloalquilo, opcionalmente R^7 es C_1 , C_2 , C_3 o C_4 haloalquilo. Preferiblemente, R^7 es C_1 haloalquilo. Más preferiblemente R^7 es CF_3 .
- En una realización, R^7 es $-OR^{A2}$, en el que R^{A2} se selecciona del grupo que consiste en: H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y C_{1-4} alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: $-OR^{A5}$, -
- 45
- 50

$\text{NR}^{\text{A5}}\text{R}^{\text{B5}}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{NR}^{\text{A5}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B5}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A5}}\text{R}^{\text{B5}}$, $-\text{NR}^{\text{A5}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{B5}}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{A5}}\text{R}^{\text{B5}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A5}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A5}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A5}}$ y C_{3-6} cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C_{1-4} alquilo. Preferiblemente, R^7 es $-\text{OR}^{\text{A2}}$, en el que R^{A2} es C_1 , C_2 , C_3 o C_4 alquilo. Más preferiblemente, R^{A2} es etilo, isopropilo o terc-butilo.

- 5 En una realización, R^7 es arilo de 6 miembros que es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alquilo, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ haloalquilo. En una realización, R^7 es fenilo no sustituido. En una realización, R^7 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alquilo, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ haloalquilo. En una realización, R^7 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, C_{1-4} alquilo y $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alquilo. Preferiblemente, R^7 es sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: C_1 alquilo, C_2 alquilo, $-\text{O}-\text{C}_1$ alquilo, $-\text{O}-\text{C}_2$ alquilo, cloro y fluoro.

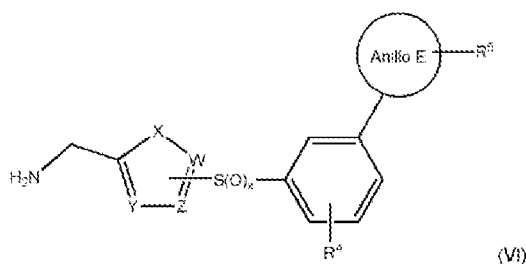
- 10 En una realización, R^7 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S que es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alquilo, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ haloalquilo.

- 15 En una realización, R^7 se selecciona del grupo que consiste en: azetidino, oxetano, tetrahydrofurano, pirrolidino, pirrolino, imidazolidino, imidazolino, succinimido, pirazolidino, pirazolino, oxazolidino, oxazolino, dioxolano, isoxazolidino, isoxazolino, tiazolidino, tiazolino, isotiazolidino, isotiazolino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piperazino, dioxano, dihidropirano, tetrahidropirano, piridilo, piridazino, pirimidino, pirazino, tiofenilo, furano, pirrolilo, pirazolilo, imidazolo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, azepano y diazepano que es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alquilo, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ haloalquilo.

- 20 En una realización, R^7 se selecciona del grupo que consiste en: piridilo, tiofenilo y pirazolilo que es opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alquilo, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ haloalquilo. Preferiblemente, R^7 es sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: C_1 alquilo, C_2 alquilo, $-\text{O}-\text{C}_1$ alquilo, $-\text{O}-\text{C}_2$ alquilo, cloro y fluoro. Más preferiblemente, R^7 es un C_1 alquilo sustituido.

En una realización, R^7 es C_{2-4} alquino, que es opcionalmente sustituido con TMS.

- 25 En una realización preferida, el compuesto de la presente invención tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (VI):



en el que W, X, Y, Z y x son como se definen para el compuesto de Fórmula (I);

- 35 R^4 se selecciona del grupo que consiste en C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, halo, $-\text{OR}^{\text{A2}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{B2}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A2}}$ y $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A2}}$;

en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H y C_{1-4} alquilo, en el que el C_{1-4} alquilo es opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$; en el que en el grupo específico $-\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{B2}}$, R^{A2} y R^{B2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo de 4 a 7 miembros;

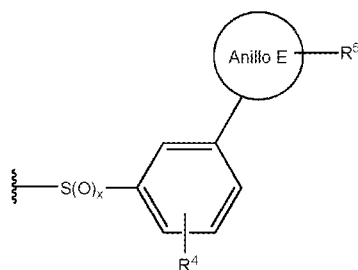
- 40 "Ring E" se selecciona del grupo que consiste en: fenilo, pirrolidino, pirazolilo y piridinilo;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en: H, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alquilo sustituido con $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alquilo.

En una realización, Y es CR. En una realización, R es H o F.

En una realización, Y es N.

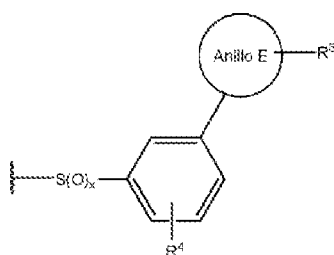
En una realización, W es carbono y está unido a



En una realización, Z es CR. En una realización, R es H.

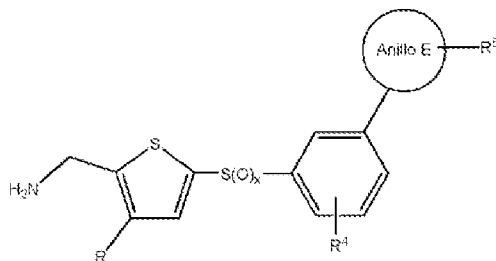
En una realización, W es CR. En una realización, R es H.

En una realización, Z es carbono y está unido a

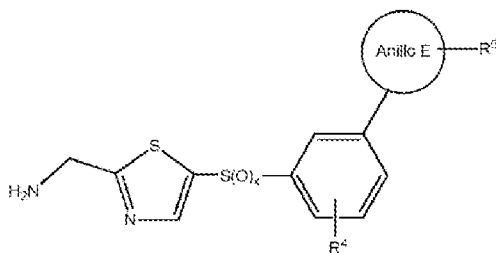


5

En una realización, el compuesto de fórmula (VI) tiene la estructura:

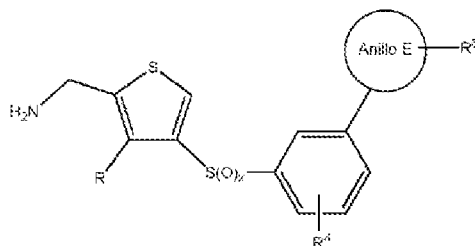


En una realización, el compuesto de fórmula (VI) tiene la estructura:

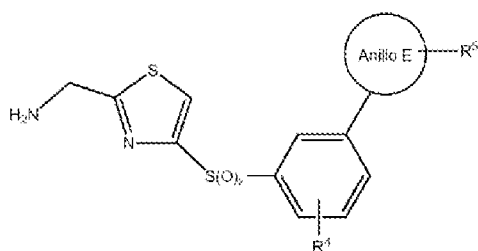


10

En una realización, el compuesto de fórmula (VI) tiene la estructura:

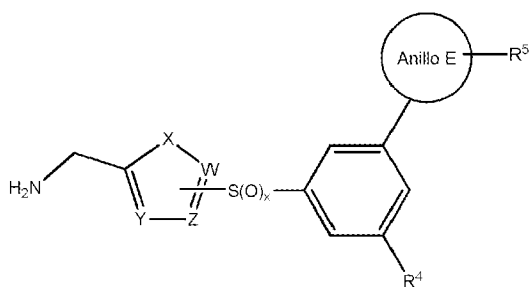


En una realización, el compuesto de fórmula (VI) tiene la estructura:

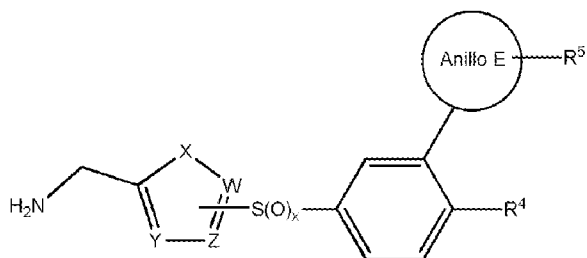


En una realización x es 2.

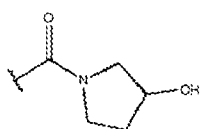
En una realización, R⁴ es meta- al grupo -S(O)_x-:



5 En una realización, R⁴ es para- al grupo -S(O)_x-:

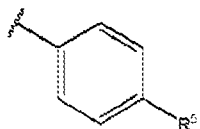


En una realización, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂CH₃, -OCH₃,



-SO₂Me, -C(O)NMe₂ y -C(O)OH.

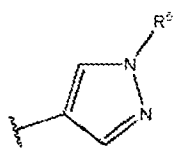
10 En una realización, el Anillo E es fenilo, opcionalmente



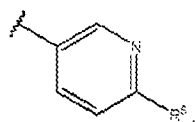
En una realización, el Anillo E es



En una realización, el Anillo E es

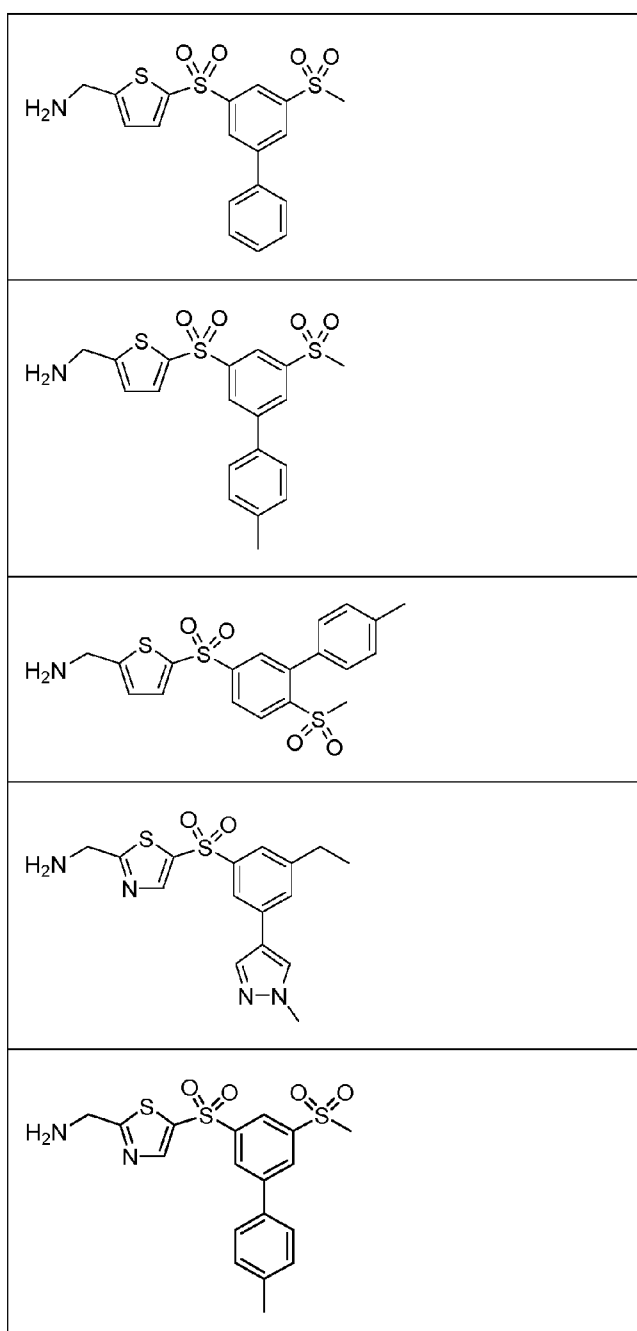


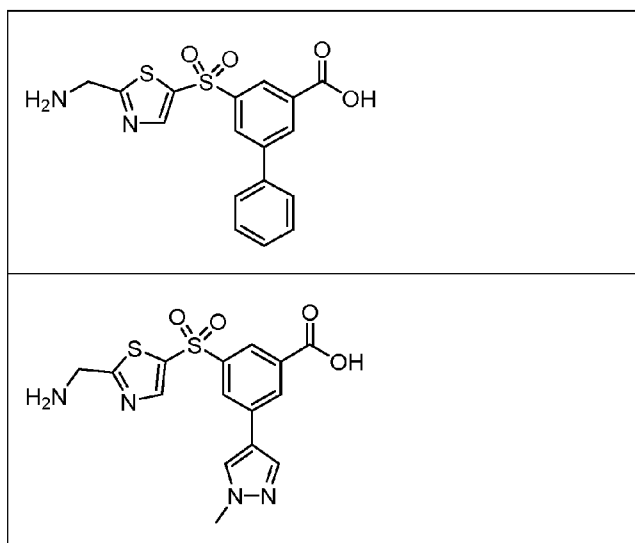
En una realización, el Anillo E es



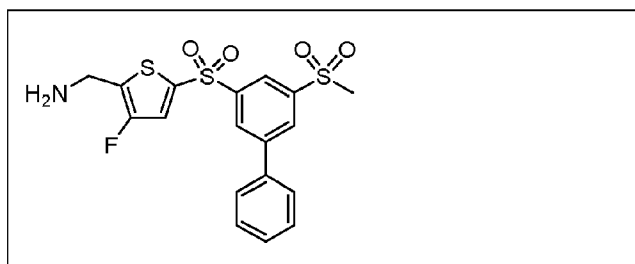
En una realización, R^5 se selecciona del grupo que consiste en: H, $-CH_3$ y $-CH_2OCH_3$.

- 5 En una realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

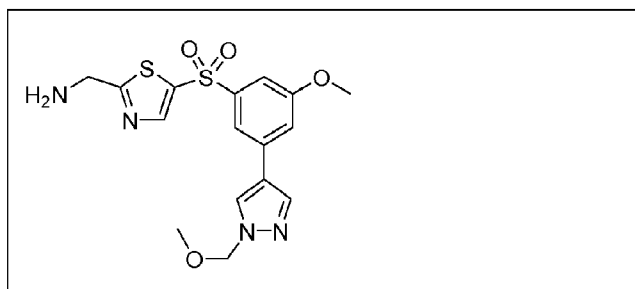




En una realización, el compuesto es:

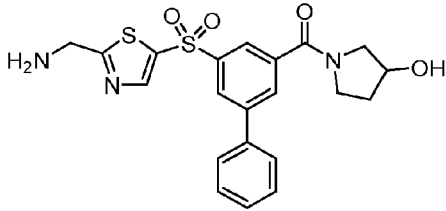
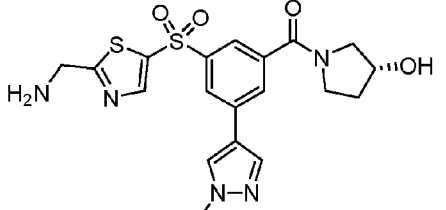
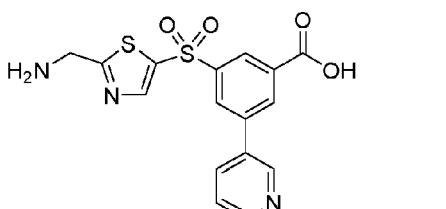
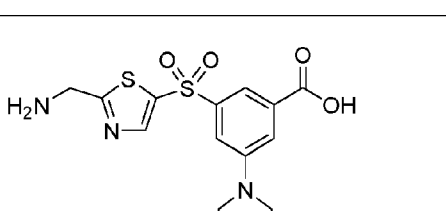
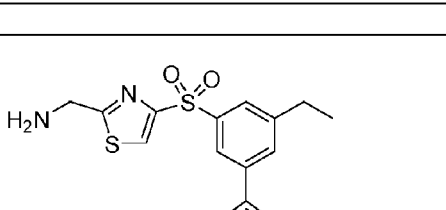
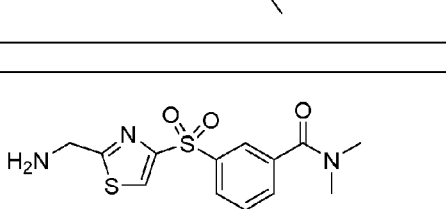


En una realización, el compuesto es:



5

En una realización, el compuesto es:

5 También se proporciona un compuesto seleccionado de los compuestos enumerados en la tabla 1 a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto adicional proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como medicamento.

- 5 Se proporciona además un compuesto de la invención, o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una afección que está modulada por LOX, por ejemplo una afección que está modulada por LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 o LOLXL4 o una combinación de los mismos.

- 10 También se proporciona un compuesto de la invención, o uno farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa, por ejemplo un cáncer. El compuesto de la invención se puede usar solo o en combinación con uno o más agentes antitumorales y/o radioterapia adicionales para el tratamiento de un cáncer. El compuesto de la invención puede usarse en el tratamiento de un cáncer no metastásico. El compuesto de la invención puede usarse en el tratamiento del cáncer metastásico. El compuesto de la invención puede usarse en la prevención o el tratamiento de metástasis tumorales.

- 15 Un aspecto adicional proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una afección seleccionada entre una afección fibrótica, una afección inflamatoria, una enfermedad cardiovascular, enfermedades pulmonares, enfermedades neurodegenerativas, afecciones oculares particularmente aquellas caracterizadas por neovascularización, infección viral, endometriosis, psoriasis y adiposidad

Breve descripción de los dibujos

- 20 La Figura 1 muestra una matriz de anticuerpos del receptor tirosina quinasa (RTK), que ilustra el cambio relativo de fosforilación en LOX empobrecido en células de cáncer de mama MDA-MB-231 cultivadas en a) condiciones de cultivo de plástico estándar (2D) y b) en geles de colágeno (3D).

La Figura 2 muestra una transferencia Western de fosfo-EGFR, EGFR y GAPDH en células de cáncer de mama MDA-MB-231 de control (shCtl) o empobrecidas en LOX (shLOXA, shLOXB) en geles de colágeno.

- 25 La Figura 3 muestra la relación superficie/total de EGFR (cambio en veces) en control (shCtl) y Lox empobrecido (shLOX) en proteína de superficie estimulada con EGF y posterior marcada con biotina: a) células de cáncer de mama MDA-MB-231 y b) células de glioblastoma U87.

- 30 La Figura 4 muestra la relación superficie/total de EGFR (cambio de veces) en el control (siCtl) y LOX-GFP activa insensible a ARNip y los mutantes inactivos LOXK314A-GFP y LOXΔBMP-1-GFP en células MDA-MB-231.

La Figura 5 muestra la relación de AKT fosforilada a total para el control estimulado por EGF (shCtl) y empobrecido en LOX (shLOX A y shLOXB): a) células MDA-MB-231 y b) células de glioblastoma U87.

La Figura 6 muestra EGFR de superficie, EGFR total y GAPDH en agua, células MDA-MB-231 inhibidas por DMSO y LOX (BAPN, Ejemplo 14 y Ejemplo 68) después de la estimulación con EGF durante 3 minutos.

- 35 La Figura 7 muestra la relación de AKT fosforilada a total en células MDA-MB-231 tratadas con DMSO o un inhibidor de LOX (BAPN, Ejemplo 14, Ejemplo 68). Los compuestos de los Ejemplos 14 y 68 se ensayaron a una concentración de 20 μM; se usó BAPN a 1 mM. A

- 40 La Figura 8 muestra la viabilidad normalizada de control (shCtl) y empobrecida en LOX (shLOX A y shLOXB): a) células MDA-MB-231 y b) células de glioblastoma U87 cultivadas en medio con EGF como único factor de crecimiento.

La Figura 9 muestra a) porcentaje de supervivencia, b) puntuación de depósito pulmonar y membrana plasmática de ratones inyectados a través de la vena de la cola con células MDA-MB-231 empobrecidas en LOX (shLOX A) o de control (shCtl).

- 45 La Figura 10 muestra el volumen del tumor a lo largo del tiempo en el modelo de mama de ratón transgénico impulsado por poliovirus medio T (PyMT) para el inhibidor de LOX tratado (Ejemplo 68) y de control (vehículo).

- 50 La Figura 11 muestra a) expresión de LOX, MATN2 y GAPDH en células MDA-MB-231, U87 y BJ de control (shCtl) y empobrecidas en LOX (shLOX A y shLOX B); b) Fotomicrografías de MATN2 extracelular en células MDA-MB-231 y U87 de control (shCtl) o empobrecidas en LOX (shLOX A); c) Fotomicrografías de MATN2 extracelular en células BJ de control (shCtl) o empobrecidas en LOX (shLOX A) y e) Nivel de ARNm de MATN2 en células MDA-MB-231, U87 y BJ de control (shCtl) o empobrecidas en LOX (shLOX A y shLOX B).

La Figura 12 muestra fotomicrografías de MATN2 en muestras de tumores de pulmón de ratones inyectados a través de la vena de la cola con células MDA-MB-231 de control (shCtl) y empobrecidas en LOX (shLOX A).

La Figura 13 muestra MATN2 y GADPH en DMSO, BAPN (1 mM) e inhibidor de LOX tratados (Ejemplo 14 y Ejemplo 68 20 μ M durante la noche).

La Figura 14 muestra a) EGFR fosforilado (pY1068EGFR) y total en PBS y células MDA-MB-231 tratadas con MATN2 humano recombinante (rhMATN2) y estimuladas con EGF; b) rhMATN2 atrapó EGFR en la superficie de células MDA-MB-231; c) rhMATN2 restableció la retención de EGFR en la superficie de células empobrecidas en LOX estimuladas por EGF; d) el empobrecimiento de MATN2 por ARNip reduce los niveles de EGFR en la superficie celular.

La Figura 15 muestra a) niveles de ARNm de MATN2 en células MDA-MB-231 en ausencia o presencia de TGF β 1. Barras de error: s.d., n = 3 experimentos independientes. **p<0,01; b) transferencias Western de pSMAD2, SMAD2/3 y GAPDH en DMSO, compuesto del Ejemplo 68 y células MDA-MB-231 tratadas con BAPN; y c) Transferencias Western que muestran pSMAD2, SMAD2/3 y GAPDH en células MDA-MB-231 y U87 de control (shCtl) o empobrecidas en LOX (shLOX A).

La Figura 16 muestra la unión de proteínas extracelulares a LOX-GFP (WT), LOX Δ BMP-1-GFP (Δ BMP-1) o GFP secretada (sGFP) en medio de cultivo MDA-MB-231. Rojo: de unión; Gris: sin unión.

La Figura 17 muestra una transferencia Western que representa la unión de HTRA1 a LOX-GFP (WT). La relación HTRA1/GFP indica la fuerza de unión.

La Figura 18 muestra el trímero HTRA1 en medio de cultivo celular MDA-MB-231 de control (shCtl) o empobrecido en LOX (shLOXA). Barras de error: s.d. n=4 experimentos independientes. **p<0.01.

La Figura 19 es una NativePAGE que muestra el trímero y monómero HTRA1 extracelular en medio de cultivo celular MDA-MB-231.

La Figura 20 muestra la activación de SMAD2 en células MDA-MB-231 tratadas con PBS o rhHTRA1 (10 ng/ml) (shCtl) o empobrecidas en LOX (shLOXA). Barras de error: s.d. n=3 experimentos independientes. **p<0.01. *p=no significativo.

La Figura 21 muestra MATN2 en PBS o células MDA-MB-231 tratadas con rhHTRA1 (10 ng/ml) (shCtl) o empobrecidas en LOX (shLOXA). Barras de error: s.d. n=3 experimentos independientes. **p<0,01. *p=no significativo.

La Figura 22 es una transferencia Western que muestra pSMAD2, SMAD2/3, GAPDH, MATN2 y Tubulina en células MDA-MB-231 de control tratadas con PBS o rhHTRA1 (shCtl) o empobrecidas en LOX (shLOX A).

Descripción detallada

Definiciones

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos utilizados en la especificación y las reivindicaciones tienen los siguientes significados establecidos a continuación.

Debe apreciarse que las referencias a "tratar" o "tratamiento" incluyen tanto la profilaxis como el alivio de los síntomas establecidos de una afección. Por lo tanto, "tratar" o "tratamiento" de un estado, trastorno o afección incluye: (1) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolla en un ser humano que puede estar afectado o predispuesto a dicho estado, trastorno o afección pero que aún no experimenta ni muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección, (2) inhibir el estado, trastorno o afección, es decir, detener, reducir o retrasar el desarrollo de la enfermedad o una recaída de la misma (en caso de tratamiento de mantenimiento) o al menos un síntoma clínico o subclínico de la misma, o (3) aliviar o atenuar la enfermedad, es decir, provocar la regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del mamífero a tratar.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a uno de los halógenos, del grupo 17 de la tabla periódica. En particular, el término se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Preferiblemente, el término se refiere a flúor o cloro.

El término C_{m-7n} se refiere a un grupo con m an átomos de carbono.

El término "C₁₋₆ "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo. "C₁₋₄ "alquilo" se refiere de manera similar a aquellos grupos que contienen hasta 4 átomos de carbono. Los grupos alquilenos son grupos alquilo divalentes y también pueden ser lineales o ramificados y tener

dos puntos de unión al resto de la molécula. Además, un grupo alquileo puede corresponder, por ejemplo, a uno de los grupos alquilo enumerados en este párrafo. Los grupos alquilo y alquileo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes. Los posibles sustituyentes se describen a continuación. Los sustituyentes del grupo alquilo pueden ser halógeno, por ejemplo flúor, cloro, bromo y yodo, OH, C₁-C₄ alcoxi. Como alternativa, se pueden usar otros sustituyentes para el grupo alquilo.

El término "C₁₋₆ haloalquilo", por ejemplo "C₁₋₄ haloalquilo", se refiere a una cadena de hidrocarburos sustituida con al menos un átomo de halógeno elegido independientemente en cada aparición, por ejemplo flúor, cloro, bromo y yodo. El átomo de halógeno puede estar presente en cualquier posición de la cadena de hidrocarburos. Por ejemplo, C₁₋₆ haloalquilo puede referirse a clorometilo, fluorometilo, trifluorometilo, cloroetilo, por ejemplo, 1-clorometilo y 2-cloroetilo, tricloroetilo, por ejemplo, 1,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, fluoroetilo, por ejemplo, 1-fluorometilo y 2-fluoroetilo, trifluoroetilo, por ejemplo 1,2,2-trifluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo, cloropropilo, tricloropropilo, fluoropropilo, trifluoropropilo.

El término "C₂₋₆ alqueno" incluye una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace y que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los dobles enlaces pueden estar presentes como el isómero E o Z. El doble enlace puede estar en cualquier posición posible de la cadena de hidrocarburos. Por ejemplo, el "C₂₋₆ alqueno" puede ser etenilo, propenilo, butenilo, butadienilo, pentenilo, pentadienilo, hexenilo y hexadienilo.

El término "C₂₋₆ alquino" incluye una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace y que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. El triple enlace puede estar en cualquier posición posible de la cadena de hidrocarburos. Por ejemplo, el "C₂₋₆ alquino" puede ser etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

El término "C₃₋₆ cicloalquilo" incluye un sistema de anillo de hidrocarburos saturado que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Por ejemplo, el "C₃₋₆ cicloalquilo" puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.1.1]hexano o biciclo[1.1.1]pentano.

El término "heterociclilo", "heterocíclico" o "heterociclo" incluye un sistema(s) de anillos heterocíclicos monocíclicos, condensados, con puentes o espirobicíclicos, saturados o parcialmente saturados, no aromáticos. Los anillos heterocíclicos monocíclicos pueden contener de aproximadamente 3 a 12 (adecuadamente de 3 a 7) átomos en el anillo, con de 1 a 5 (adecuadamente 1, 2 o 3) heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo. Los heterociclos bicíclicos pueden contener de 7 a 17 átomos miembros, adecuadamente de 7 a 12 átomos miembros, en el anillo. Los anillos heterocíclicos bicíclicos pueden ser sistemas de anillos fusionados, espiro o puenteados. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen éteres cíclicos tales como oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, dioxanilo y éteres cíclicos sustituidos. Los heterociclos que comprenden al menos un nitrógeno en una posición de anillo incluyen, por ejemplo, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, tetrahidrotriazino, tetrahidropirazino, tetrahidropiridino, homopiperidino, homopiperazino, 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano, 8-aza-biciclo[3.2.1]octano, 2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]heptano y similares. Los heterociclos típicos que contienen azufre incluyen tetrahidrotieno, dihidro-1,3-ditio, tetrahidro-2H-tiopyrano y hexahidrotiopyna. Otros heterociclos incluyen dihidrooxatolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidrooxadiazolilo, tetrahidrodioxazolilo, tetrahidrooxatiazolilo, hexahidrotriazino, tetrahidrooxazino, tetrahidropirimidino, dioxolinilo, octahidrobenzofuranilo, octahidrobencimidazolilo y octahidrobenzotiazolilo. Para los heterociclos que contienen azufre, los heterociclos de azufre oxidados que contienen grupos SO o SO₂ también se incluyen. Los ejemplos incluyen las formas sulfóxido y sulfona de tetrahidrotieno y tiomorfolino tales como 1,1-dióxido de tetrahidrotieno y 1,1-dióxido de tiomorfolino. Un valor adecuado para un grupo heterociclilo que porta 1 o 2 oxo (=O), por ejemplo, 2-oxopirrolidino, 2-oxoimidazolidino, 2-oxopiperidino, 2,5-dioxopirrolidino, 2,5-dioxoimidazolidino o 2,6-dioxopiperidino. Grupos heterociclilo particulares son heterociclos monocíclicos saturados de 3 a 7 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo azetidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, pirrolidino, morfolino, tetrahidrotieno, 1,1-dióxido de tetrahidrotieno, tiomorfolino, tiomorfolino. 1,1-dióxido, piperidino, homopiperidino, piperazino u homopiperazino. Como apreciará el experto, cualquier heterociclo puede estar unido a otro grupo mediante cualquier átomo adecuado, tal como mediante un átomo de carbono o nitrógeno. Por ejemplo, el término "piperidino" o "morfolino" se refiere a un anillo de piperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo que está unido a través del nitrógeno del anillo.

El término "sistemas de anillos con puentes" incluye sistemas de anillos en los que dos anillos comparten más de dos átomos, véase por ejemplo Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992. Ejemplos de sistemas de anillos heterociclilo con puente incluyen aza-biciclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, aza-biciclo[2.2.2]octano, aza-biciclo[3.2.1]octano y quinuclidina.

El término "sistemas de anillos espirobicíclicos" incluye sistemas de anillos en los que dos sistemas de anillos comparten un átomo de carbono espiro común, es decir, el anillo heterocíclico está unido a otro anillo carbocíclico o heterocíclico a través de un único átomo de carbono espiro común. Ejemplos de sistemas de anillos espiro incluyen 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano, 2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]heptano, 6-azaspiro[3.4]octano,

2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano, 2-azaespiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 6-oxa-2-azaespiro[3.4]octano, 2,7-diaza-espiro[4.4]nonano, 2-azaespiro[3.5]nonano, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano y 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonano.

5 "Heterociclil- C_{m-n} alquilo" incluye un grupo heterociclilo unido covalentemente a un grupo C_{m-n} alquilenos, ambos definidos en el presente documento.

El término "aromático" cuando se aplica a un sustituyente en su conjunto incluye un anillo único o un sistema de anillos policíclico con $4n + 2$ electrones en un sistema π conjugado dentro del anillo o sistema de anillos donde todos los átomos que contribuyen al sistema π conjugado están en el mismo plano.

10 El término "arilo" incluye un sistema de anillos de hidrocarburo aromático. El sistema de anillos tiene $4n + 2$ electrones en un sistema π conjugado dentro de un anillo donde todos los átomos que contribuyen al sistema π conjugado están en el mismo plano. Por ejemplo, el "arilo" puede ser fenilo y naftilo. El propio sistema arilo puede sustituirse por otros grupos.

15 El término "heteroarilo" incluye un anillo aromático monocíclico o bicíclico que incorpora uno o más (por ejemplo 1-4, particularmente 1, 2 o 3) heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. El anillo o sistema de anillos tiene $4n + 2$ electrones en un sistema π conjugado donde todos los átomos que contribuyen al sistema π conjugado están en el mismo plano.

Ejemplos de grupos heteroarilo son grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de cinco a doce miembros del anillo, y más usualmente de cinco a diez miembros del anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros o un anillo bicíclico de 9 o 10 miembros, por ejemplo una estructura bicíclica formada a partir de anillos fusionados de cinco y seis miembros o dos anillos fusionados de seis miembros. Cada anillo puede contener hasta aproximadamente cuatro heteroátomos seleccionados típicamente entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo heteroarilo contendrá hasta 3 heteroátomos, más usualmente hasta 2, por ejemplo un único heteroátomo. En una realización, el anillo heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluido cualquier sustituyente del grupo amino del anillo, será inferior a cinco.

30 Ejemplos de heteroarilo incluyen furilo, pirrolilo, thienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazenilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, benzothienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, purinilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, pteridinilo, naftiridinilo, carbazolilo, fenazinilo, benzisoxazolinilo, piridopirazinilo, tieno[2,3-b]furanilo, 2H-furo[3,2-b]piranilo, 5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 4H-imidazo[4,5-d]tiazolilo, pirazino[2,3-d]piridazinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo e imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo que comprenden al menos un nitrógeno en una posición de anillo incluyen pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazenilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, purinilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo y pteridinilo. "Heteroarilo" también cubre sistemas de anillos bi- o policíclicos parcialmente aromáticos en los que al menos un anillo es un anillo aromático y uno o más de los otros anillos es un anillo no aromático, saturado o parcialmente saturado, siempre que al menos un anillo contenga uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo parcialmente aromáticos incluyen, por ejemplo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,2-dioxo-1,3-dihidro-2-benzotienilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuranilo, indolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazinilo y 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo.

Ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, grupos pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

50 Ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y triazinilo.

Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, purinilo. (por ejemplo, grupos adeninilo, guaninilo), indazolilo, benzodioxolilo, pirrolpiridina y pirazolopiridinilo.

Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos fusionados de seis miembros incluyen, pero no se limitan a, grupos quinolinilo, isoquinolinilo, cromanilo, tiocromanilo, cromenilo,

isocromenilo, cromanilo, isocromanilo, benzodioxanilo, quinolizinilo, benzoxazinilo, benzodiazinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

"Heteroaril- C_{m-n} alquil-" incluye un grupo heteroarilo unido covalentemente a un grupo C_{m-n} alquileo, ambos definidos en el presente documento. Ejemplos de grupos heteroaralquilo incluyen piridin-3-ilmetilo y similares.

- 5 El término "opcionalmente sustituido" incluye grupos, estructuras o moléculas que están sustituidas y aquellas que no están sustituidas.

Cuando se eligen sustituyentes opcionales de "uno o más" grupos, se debe entender que esta definición incluye todos los sustituyentes que se eligen de uno de los grupos especificados o los sustituyentes que se eligen de dos o más de los grupos especificados.

- 10 La expresión "compuesto de la invención" significa aquellos compuestos que se describen en el presente documento, tanto genérica como específicamente.

Un enlace que termina en

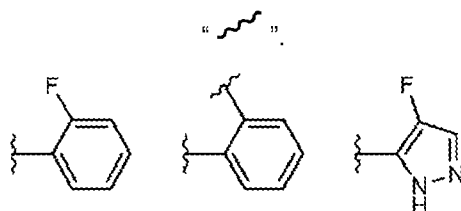


- 15 representa que el enlace está conectado a otro átomo que no se muestra en la estructura. Un enlace que termina dentro de una estructura cíclica y no termina en un átomo de la estructura del anillo representa que el enlace puede estar conectado a cualquiera de los átomos de la estructura del anillo cuando lo permita la valencia.

- 20 Cuando una fracción está sustituida, puede sustituirse en cualquier punto de la fracción cuando sea químicamente posible y coherente con los requisitos de valencia atómica. La fracción puede estar sustituida por uno o más sustituyentes, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 sustituyentes; opcionalmente hay 1 o 2 sustituyentes en un grupo. Cuando hay dos o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

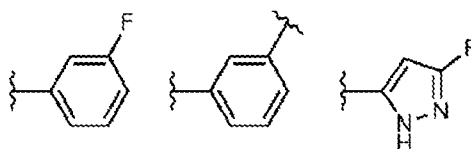
Los sustituyentes sólo están presentes en posiciones en las que son químicamente posibles, pudiendo el experto en la técnica decidir (ya sea experimental o teóricamente) sin esfuerzo excesivo cuáles sustituciones son químicamente posibles y cuáles no.

- 25 La sustitución orto, meta y para son términos bien comprendidos en la técnica. Para que no haya dudas, la sustitución "orto" es un patrón de sustitución en el que los carbonos adyacentes poseen un sustituyente, ya sea un grupo simple, por ejemplo el grupo flúor en el ejemplo siguiente, u otras partes de la molécula, como lo indica el enlace que termina en



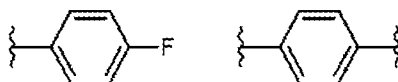
30

La sustitución "meta" es un patrón de sustitución en el que dos sustituyentes están en carbonos separados por un carbono, es decir, con un único átomo de carbono entre los carbonos sustituidos. En otras palabras, hay un sustituyente en el segundo átomo alejado del átomo con otro sustituyente. Por ejemplo, los grupos siguientes están metasustituidos.



35

La sustitución "Para" es un patrón de sustitución en el que dos sustituyentes están en carbonos separados por dos carbonos, es decir, con dos átomos de carbono entre los carbonos sustituidos. En otras palabras, hay un sustituyente en el tercer átomo alejado del átomo con otro sustituyente. Por ejemplo, los grupos siguientes están para sustituidos.



40

El término "acilo" incluye un radical orgánico derivado de, por ejemplo, un ácido orgánico mediante la eliminación del grupo hidroxilo, por ejemplo, un radical que tiene la fórmula $R-C(O)-$, donde R puede seleccionarse entre el grupo H, C_{1-6} alquilo, C_{3-8} cicloalquilo, fenilo, bencilo o fenetilo, por ejemplo, R es H o C_{1-3} alquilo. En una realización, acilo es alquilcarbonilo. Los ejemplos de grupos acilo incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, propionilo y butirilo. Un grupo acilo particular es acetilo (también representado como Ac).

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones de esta especificación, las palabras "comprenden" y "contienen" y sus variaciones significan "incluido, pero no limitado a", y no pretenden (y no lo hacen) excluir otras fracciones, aditivos, componentes, números enteros o pasos. A lo largo de la descripción y las reivindicaciones de esta especificación, el singular abarca el plural a menos que el contexto requiera lo contrario. En particular, cuando se utiliza el artículo indefinido, se debe entender que la especificación contempla tanto la pluralidad como la singularidad, a menos que el contexto requiera lo contrario.

Se debe entender que los rasgos, números enteros, características, compuestos, fracciones químicas o grupos descritos junto con un aspecto, realización o ejemplo particular de la invención son aplicables a cualquier otro aspecto, realización o ejemplo descrito en el presente documento a menos que sea incompatible con el mismo. Todas las características descritas en esta especificación (incluidas las reivindicaciones, el resumen y los dibujos adjuntos), y/o todos los pasos de cualquier método o proceso así divulgado, pueden combinarse en cualquier combinación, excepto combinaciones en las que al menos algunas de dichas características y/o pasos son mutuamente excluyentes. La invención no se limita a los detalles de ninguna de las realizaciones anteriores. La invención se extiende a cualquier novedad, o cualquier combinación novedosa, de las características descritas en esta especificación (incluidas las reivindicaciones, resúmenes y dibujos adjuntos), o a cualquier novedad, o cualquier combinación novedosa, de los pasos de cualquier método o proceso, así revelado.

La atención del lector se dirige a todos los artículos y documentos que se presentan simultáneamente o antes de esta especificación en relación con esta solicitud y que están abiertos a la inspección pública con esta especificación.

Los diversos grupos funcionales y sustituyentes que constituyen los compuestos de la presente invención normalmente se eligen de manera que el peso molecular del compuesto no exceda de 1000. Más habitualmente, el peso molecular del compuesto será inferior a 750, por ejemplo inferior a 700, inferior a 650, inferior a 600 o inferior a 550. Más preferentemente, el peso molecular es inferior a 525 y, por ejemplo, es 500 o inferior.

Las características adecuadas o preferidas de cualquier compuesto de la presente invención también pueden ser características adecuadas de cualquier otro aspecto.

La invención contempla sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. Estos pueden incluir la adición de ácidos y sales básicas de los compuestos. Estas pueden ser sales de adición de ácidos y sales básicas de los compuestos.

Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzoato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetonato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 1,5-naftalenodisulfonato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrógenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc. También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, hemisulfato y sales de hemicálcico. Para obtener una revisión sobre las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante, por ejemplo, uno o más de los siguientes métodos:

(i) haciendo reaccionar el compuesto de la invención con el ácido o base deseado;

(ii) eliminando un grupo protector lábil en ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de la invención o abriendo el anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o base deseado; o

(iii) convirtiendo una sal del compuesto de la invención en otra mediante reacción con un ácido o base apropiado o mediante una columna de intercambio iónico adecuada.

Estos métodos normalmente se llevan a cabo en solución. La sal resultante puede precipitar y recogerse mediante filtración o puede recuperarse mediante evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal resultante puede variar desde completamente ionizada hasta casi no ionizada.

Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la manera en que la molécula gira el plano de luz polarizada y se designa como dextrorrotatorio o levógiro. (es decir, como (+) o (-)-isómeros respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de enantiómeros se denomina "mezcla racémica". Cuando un compuesto de la invención tiene dos o más estereocentros, se contempla cualquier combinación de estereoisómeros (R) y (S). La combinación de estereoisómeros (R) y (S) pueden dar como resultado una mezcla diastereoisómera o un solo diastereoisómero. Los compuestos de la invención pueden estar presentes como un estereoisómero único o pueden ser mezclas de estereoisómeros, por ejemplo mezclas racémicas y otras mezclas enantioméricas, y mezclas diastereoméricas. Cuando la mezcla es una mezcla de enantiómeros, el exceso enantiomérico puede ser cualquiera de los descritos anteriormente. Cuando el compuesto es un estereoisómero único, los compuestos aún pueden contener otros diastereoisómeros o enantiómeros como impurezas. Por lo tanto, un solo estereoisómero no necesariamente tiene un exceso enantiomérico (e.e.) o un exceso diastereoisómero (d.e.) del 100%, pero podría tener un e.e. o d.e. de aproximadamente al menos el 85%

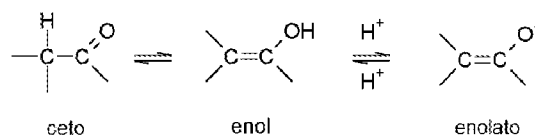
Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; Por lo tanto, tales compuestos pueden producirse como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas de los mismos. A menos que se indique lo contrario, la descripción o denominación de un compuesto particular en la especificación y las reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o no, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (véase discusión en Capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 2001), por ejemplo mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o mediante resolución de una forma racémica. Algunos de los compuestos de la invención pueden tener centros isoméricos geométricos (isómeros E y Z). Debe entenderse que la presente invención abarca todos los isómeros ópticos, diastereoisómeros e isómeros geométricos y mezclas de los mismos que poseen actividad inhibidora de LOX.

Los compuestos y sales descritos en esta especificación pueden estar marcados isotópicamente (o "radiomarcados"). En consecuencia, uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra típicamente en la naturaleza. Ejemplos de radionucleidos que pueden incorporarse incluyen ^2H (también escrito como "D" para deuterio), ^3H (también escrito como "T" para tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F y similares. El radionucleido que se utilice dependerá de la aplicación específica de ese derivado radiomarcado. Por ejemplo, para ensayos de competencia *in vitro*, ^3H o ^{14}C suelen ser útiles. Para aplicaciones de radioimágenes, ^{11}C o ^{18}F suelen ser útiles. En algunas realizaciones, el radionucleido es ^3H . En algunas realizaciones, el radionucleido es ^{14}C . En algunas realizaciones, el radionucleido es ^{11}C . Y en algunas realizaciones, el radionucleido es ^{18}F .

También debe entenderse que ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe entenderse que la invención abarca todas las formas solvatadas que poseen actividad inhibidora de LOX.

También debe entenderse que ciertos compuestos de la invención pueden exhibir polimorfismo, y que la invención abarca todas las formas que poseen actividad inhibidora de LOX.

Los compuestos de la invención pueden existir en varias formas tautoméricas diferentes y las referencias a compuestos de la invención incluyen todas esas formas. Para evitar dudas, cuando un compuesto puede existir en una de varias formas tautómeras, y sólo una se describe o muestra específicamente, todas las demás están abarcadas por los compuestos de la invención. Ejemplos de formas tautoméricas incluyen formas ceto, enol y enolato, como, por ejemplo, en los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/ oxima, tiocetona/enetiol y nitro/ací-nitro.



Los efectos *in vivo* de un compuesto de la invención pueden ser ejercidos en parte por uno o más metabolitos que se forman dentro del cuerpo humano o animal después de la administración de un compuesto de la invención.

5 Síntesis

En la descripción de los métodos sintéticos que se describen a continuación y en los métodos sintéticos mencionados que se utilizan para preparar los materiales de partida, se debe entender que todas las condiciones de reacción propuestas, incluida la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción y la duración del experimento y procedimientos de tratamiento, pueden ser seleccionados por una persona experta en la técnica.

Los métodos para la producción de compuestos no cubiertos por las reivindicaciones adjuntas se incluyen con fines de referencia.

Un experto en la técnica de la síntesis orgánica entenderá que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las condiciones de reacción utilizados.

Los materiales de partida necesarios pueden obtenerse mediante procedimientos estándar de química orgánica. La preparación de dichos materiales de partida se describe junto con las siguientes variantes de proceso representativas y dentro de los Ejemplos adjuntos. Alternativamente, los materiales de partida necesarios se pueden obtener mediante procedimientos análogos a los ilustrados que están dentro de la experiencia habitual de un químico orgánico.

Se apreciará que durante la síntesis de los compuestos de la invención en los procesos definidos a continuación, o durante la síntesis de ciertos materiales de partida, puede ser deseable proteger ciertos grupos sustituyentes para evitar su reacción no deseada. El químico experto apreciará cuándo se requiere dicha protección y cómo se pueden colocar dichos grupos protectores y luego eliminarlos.

Para ejemplos de grupos protectores, consulte uno de los muchos textos generales sobre el tema, por ejemplo, 'Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora Green (publisher: John Wiley & Sons). Los grupos protectores pueden eliminarse mediante cualquier método conveniente descrito en la literatura o conocido por el químico experto como apropiado para la eliminación del grupo protector en cuestión, eligiéndose dichos métodos para efectuar la eliminación del grupo protector con la mínima alteración de los grupos en otras partes de la molécula.

Por tanto, si los reactivos incluyen, por ejemplo, grupos tales como amino, carboxi o hidroxilo, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas en el presente documento.

A modo de ejemplo, un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo o trifluoroacetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o t-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o alcoxicarbonilo o un grupo aroilo puede eliminarse mediante, por ejemplo, hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente, se puede eliminar un grupo acilo tal como un grupo terc-butoxicarbonilo, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y se puede eliminar un grupo arilmetoxicarbonilo tal como un grupo benciloxicarbonilo, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador como paladio sobre carbono, o por tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede eliminarse mediante tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

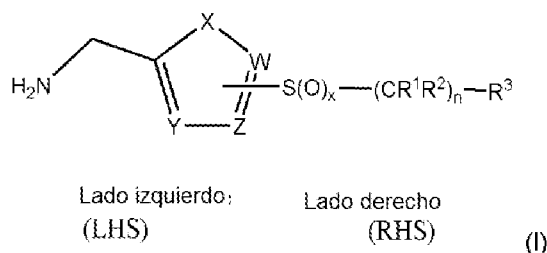
Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o aroilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo litio, hidróxido de sodio o amoníaco. Alternativamente, se puede eliminar un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

- Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un grupo metilo o etilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un t-butilo. grupo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo, un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre- carbón.

También se pueden utilizar resinas como grupo protector.

Rutas sintéticas generales

Rutas sintéticas a compuestos de Fórmula (1)

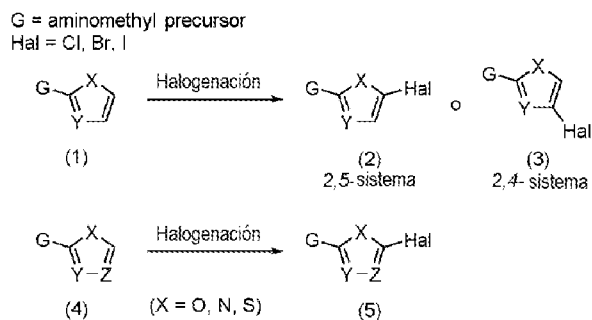


- 10 A. Métodos para unir la cadena lateral de sulfonilo/sulfinilo de RHS al núcleo de aminometil-heteroarilsulfonilo (o aminometil-heteroarilsulfinilo) de LHS

Las rutas sintéticas para compuestos de Fórmula (I) se ejemplifican con ejemplos de tiofeno o tiazol. Debe entenderse que se pueden aplicar las mismas rutas sintéticas para otros casos de X, W, Y y Z descritos en esta solicitud. Para aclarar, cuando se usa a continuación, el fragmento del lado izquierdo (LHS) se refiere al fragmento aminometilheteroarilo como se dibuja arriba y el fragmento del lado derecho (RHS) a la cadena lateral como $-S(O)_x-(CR_1R_2)_n-R_3$ en la Fórmula (I).

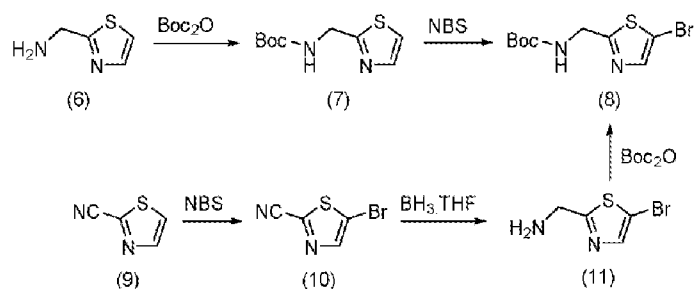
A1) Sustitución nucleofílica - cadena lateral RHS $(S(O)_x(CR_1R_2)_nR_3)$ como nucleófilo

Esquema 1



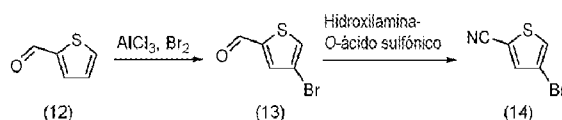
- Los haloheteroarilos (2) y (3) son componentes esenciales para la síntesis de compuestos de Fórmula (I) donde W o Z = $-S(O)_x-C(R_1R_2)_n-R_3$. Estos componentes básicos están disponibles comercialmente, por ejemplo, 5-bromotiofeno-2-carbonitrilo, o pueden sintetizarse mediante halogenación de los anillos de heteroarilo (1) como se muestra en el Esquema 1. El Grupo G puede ser cualquier precursor adecuado de la fracción aminometilo, por ejemplo un hidrógeno, un nitrilo, un carbonilo, un metilo, un hidroximetilo protegido o un grupo aminometilo protegido. Dependiendo de las condiciones empleadas, se puede obtener el producto de halogenación alfa (2) o el producto beta (3), que servirán como componentes básicos para los análogos de 2-aminometil-5-sulfonilo y 2-aminometil-4-sulfonilo, respectivamente. Para aclarar, la alfa halogenación se refiere a la conversión de W de CH a C-Halógeno. La beta halogenación se refiere a la conversión de Z de CH a C-Halógeno. Para un anillo heteroarilo que contiene 3 heteroátomos (4, X = O, N o S), solo se puede halogenar una posición posible, lo que da lugar a haloheteroarilo (5).

Esquema 2



Por ejemplo, el componente básico de bromotiazol (8) se puede sintetizar a partir de la bromación alfa de aminometiltiazol protegido (AMTz) (7) usando N-bromosuccinimida (NBS) (Hynes, 2009) como se ilustra en el Esquema 2. Alternativamente, la bromación de cianotiazol (9) puede producir cianobromotiazol (10), que puede ser un componente importante en sí mismo. La reducción del nitrilo de cianobromotiazol (10) y la posterior protección con Boc producen bromotiazol (8).

Esquema 3



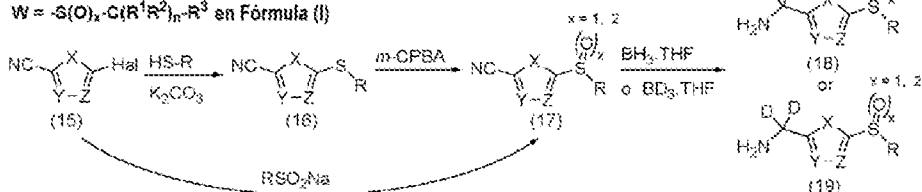
En el esquema 3 se ilustra un ejemplo de beta halogenación, utilizando los métodos de Renault *et al* (Renault, 1997). Por lo tanto, el tratamiento de tiofeno-2-carbaldehído (12) con bromo (Br_2) en presencia de tricloruro de aluminio (AlCl_3) conduce al intermediario beta bromado (13). Esto se puede emplear directamente como bloque de construcción para la posterior fijación de la cadena lateral RHS (consulte las secciones siguientes). Alternativamente, se puede convertir en un componente básico más conveniente, por ejemplo, 4-bromotiofeno-2-carbonitrilo (14) usando ácido hidroxilamina-O-sulfónico {Zhi, 2000 #374}.

A1a - Sustitución de análogos de 5- o 4-halo-2-carbonitrilo:

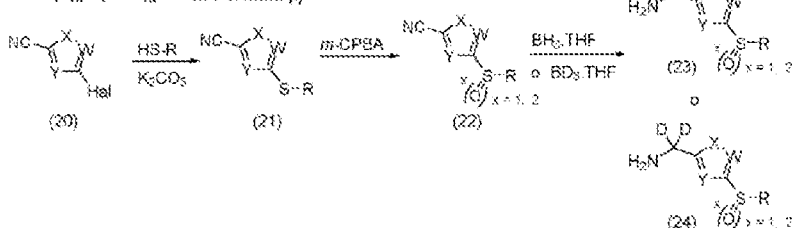
Esquema 4

$\text{R} = -(\text{CR}^1\text{R}^2)_n-\text{R}^3$ o un precursor conveniente del mismo
 $\text{Hal} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}$ o I

$\text{W} = -\text{S}(\text{O})_x-\text{C}(\text{R}^1\text{R}^2)_n-\text{R}^3$ en Fórmula (I)



$\text{Z} = -\text{S}(\text{O})_x-\text{C}(\text{R}^1\text{R}^2)_n-\text{R}^3$ en Fórmula (I)

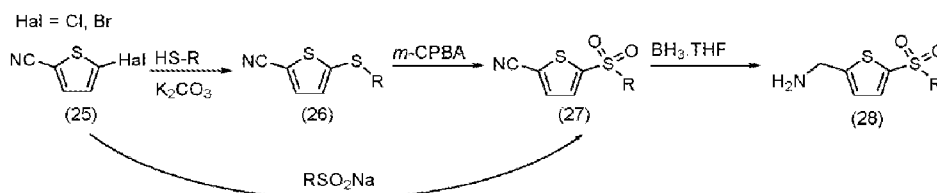


Compuestos sulfonilo y sulfinilo de Fórmula (I) donde $\text{W} = -\text{S}(\text{O})_x-\text{C}(\text{R}^1\text{R}^2)_n-\text{R}^3$ se puede sintetizar convenientemente a partir de 5-halo-2-carbonitrilos (15) que están disponibles comercialmente o se pueden

sintetizar para los diferentes ejemplos de X, Y, Z, W. Los 5-halo-2-carbonitrilos (15) pueden sufrir sustitución nucleófila con una gama de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aril o heteroariltios convenientemente sustituidos para generar los correspondientes tioéteres (16), como se muestra en el Esquema 4. La oxidación posterior del grupo tioéter utilizando un equivalente de *m*-CPBA conduce a los sulfóxidos correspondientes (17, $x = 1$), mientras que >2 equivalentes de *m*-CPBA producen las sulfonas (17, $x = 2$). Alternativamente, las sulfonas (17, $x = 2$) se pueden obtener directamente de la reacción de 5-halo-2-carbonitrilos (15) con alquil o aril sulfinatos. El grupo nitrilo de los intermedios (17) se puede reducir posteriormente, por ejemplo con complejo borano-THF ($\text{BH}_3\cdot\text{THF}$) o hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4), para proporcionar análogos de 2-aminometil-5-sulfonilo o -sulfinilo (18). El reactivo $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ puede ser reemplazado por $\text{BD}_3\cdot\text{THF}$ para dar los análogos dideuterados (19).

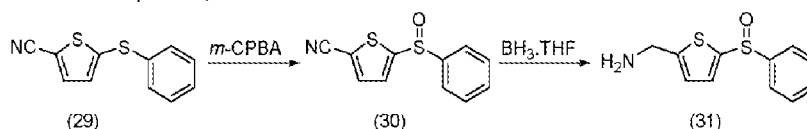
Se puede utilizar un método similar para sintetizar análogos de 2-aminometil-4-sulfonilo (23) de fórmula (I) donde $Z = -\text{S}(\text{O})_x-\text{C}(\text{R}^1\text{R}^2)_n-\text{R}^3$. Los tioéteres (21) se pueden obtener a partir de 4-halo-2-carbonitrilos (20) mediante sustitución nucleófila como se describe anteriormente. La S-oxidación posterior utilizando *m*-CPBA conduce a sulfóxidos/sulfonas (22), que pueden reducirse mediante $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ para proporcionar análogos de 2-aminometil-5-sulfinil- ($x = 1$) o 2-aminometil-5-sulfonil-heteroarilo ($x = 2$) (23). De manera similar, los análogos dideuterados (24) se pueden obtener cuando la reducción se realiza usando $\text{BD}_3\cdot\text{THF}$ en lugar de $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$.

Esquema 5



Los análogos de aminometiltiofeno (AMT)-sulfona (28; $X = \text{S}$, $Y = Z = \text{CH}$, $x = 2$ en la fórmula I), por ejemplo, se pueden obtener a partir del 5-bromo- o 5-clorotiofen-2-carbonitrilo disponible comercialmente (25) mediante este método, como se ejemplifica en el Esquema 5.

Esquema 6

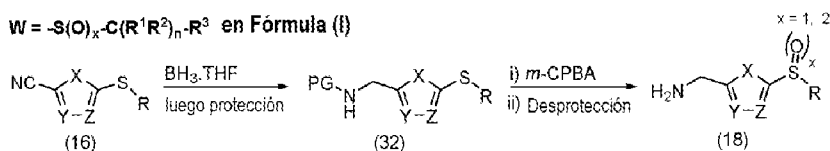


En otro ejemplo, la mono S-oxidación del intermedio (29) usando un equivalente de *m*-CPBA proporciona sulfóxido (30), que puede sufrir una reducción posterior mediada por borano para producir (5-(fenilsulfinil)tiofen-2-il)metanamina (31) como se ilustra en el Esquema 6.

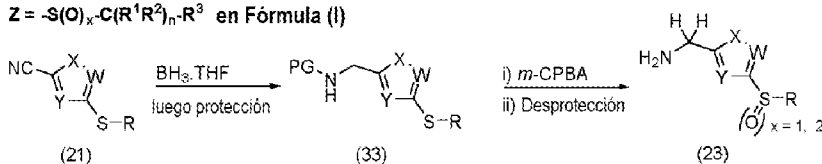
Esquema 7

$R = -(\text{CR}^1\text{R}^2)_n-\text{R}^3$ o un precursor conveniente del mismo
PG = grupo protector

W = $-\text{S}(\text{O})_x-\text{C}(\text{R}^1\text{R}^2)_n-\text{R}^3$ en Fórmula (I)

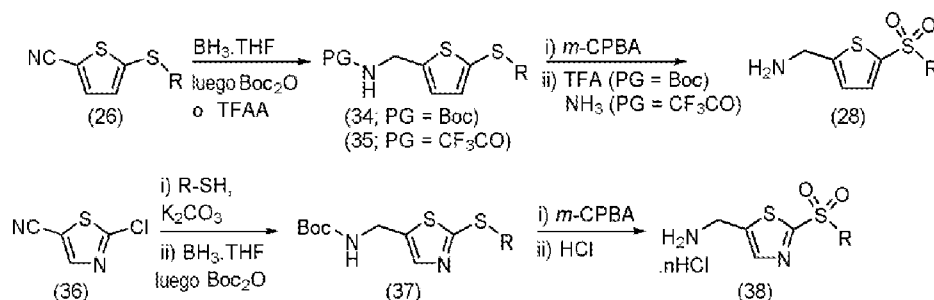


Z = $-\text{S}(\text{O})_x-\text{C}(\text{R}^1\text{R}^2)_n-\text{R}^3$ en Fórmula (I)



Otra ruta sintética muy versátil basada en tioéteres intermedios (16) o (21) comienza con la reducción de la fracción nitrilo usando, por ejemplo, $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ como se muestra en el Esquema 7. La protección *in situ* del grupo amino primario resultante proporciona los correspondientes tioéteres protegidos (32) o (33). La oxidación posterior utilizando *m*-CPBA proporciona las correspondientes sulfonas/sulfóxidos protegidos, que pueden someterse a eliminación del grupo protector (PG) para proporcionar los análogos de 2-aminometil-5-sulfonilo o sulfenilo deseados (18) o los análogos de 2-aminometil-4-sulfonilo o sulfenilo (23).

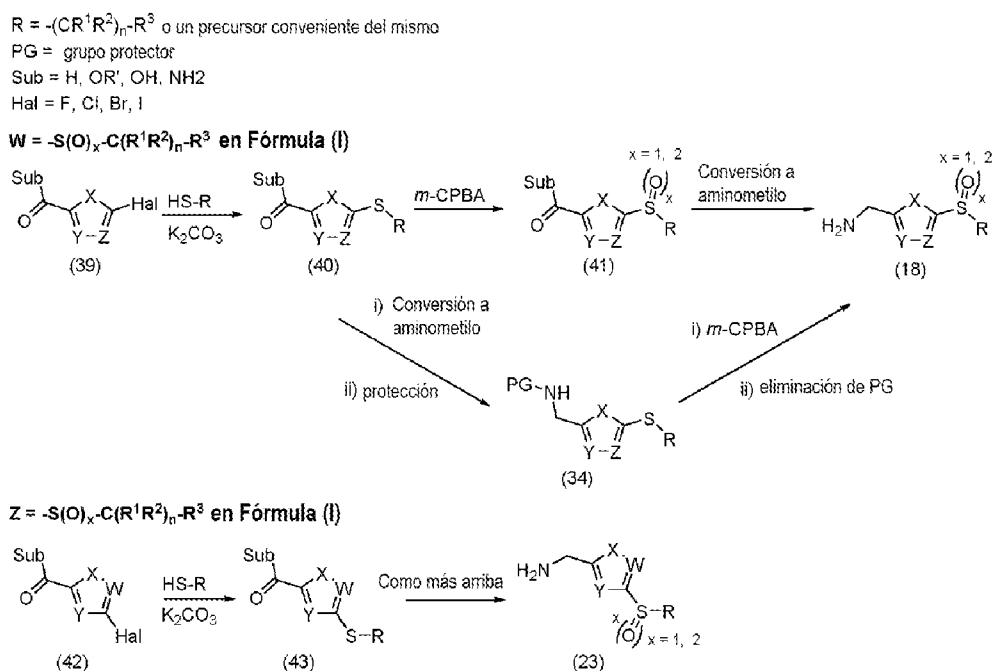
Esquema 8



Para ejemplos de tiofeno, la reducción del intermedio de nitrilo (26) usando $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ seguido de la protección *in situ* del grupo amino primario resultante, con por ejemplo, Boc_2O o anhídrido trifluoroacético (TFAA), proporciona tioéteres protegidos (34) y (35), respectivamente, como se ejemplifica en el Esquema 8. Oxidación del resto tioéter usando *m*-CPBA seguido de la eliminación del grupo protector (PG) con ácido o amoníaco respectivamente proporciona los análogos de AMT deseados (28). De manera similar, en otro ejemplo, los análogos de 2-aminometil-5-sulfonil-1,4-tiazol (38) pueden derivarse del 2-clorotiazol-5-carbonitrilo (36) disponible comercialmente.

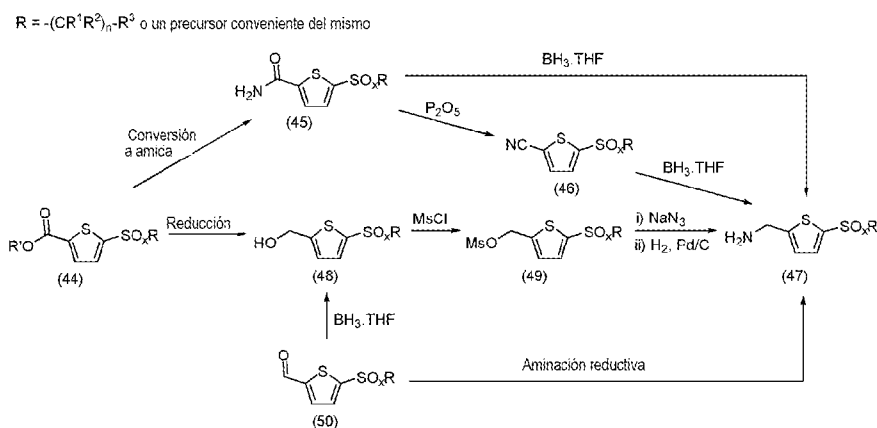
A1b - Sustitución de análogos de 5-halo-2-carbonilo:

Esquema 9



Los compuestos de sulfona de fórmula (I) donde W o Z = $-\text{S}(\text{O})_x-\text{C}(\text{R}^1\text{R}^2)_n-\text{R}^3$ se pueden sintetizar a partir de heteroarilos de 5-halo-2-carbonilo (39) o 4-halo-2-carbonilo (42) respectivamente, que podrían estar disponibles comercialmente en lugar de nitrilos o se pueden sintetizar de manera más conveniente. Los compuestos carbonílicos se refieren en este contexto a ácidos carboxílicos, ésteres, aldehídos y amidas. En el Esquema 9 (ejemplificado para el material de partida 5-halo-2-carbonilo (39)), los compuestos de haloheteroarilcarbonilo de partida pueden sustituirse con tioles para producir tioéteres (40). Los tioéteres se pueden oxidar a sulfonas o sulfóxidos (41) como se describió anteriormente. Luego, el grupo carbonilo se puede convertir en la fracción aminometilo para proporcionar los análogos de 2-aminometil-heteroarilo deseados (18). Alternativamente, la fracción carbonilo de los tioéteres (40) se puede convertir en aminometilo y proteger con, por ejemplo (pero sin limitación), un grupo Boc. Estos intermediarios (34) pueden oxidarse posteriormente a las correspondientes sulfona/sulfóxidos y luego desprotegerse para proporcionar los análogos de 2-aminometil-5-sulfinilo y sulfonylo deseados (18). Los análogos de 2-aminometil-4-sulfinilo y -sulfonylo (23) se pueden obtener a partir de heteroarilos de 4-halo-2-carbonilo (42) mediante tioéter (43) de manera similar.

Esquema 10



En el Esquema 10 se muestran ejemplos de interconversión de grupos funcionales del carbonilo a las fracciones aminometilo deseadas para ejemplos de tiofeno con una sulfona en la posición 5 ya en su lugar ($x = 2$), pero se puede aplicar para tioéteres ($x = 0$) o sulfóxidos ($x = 1$) en otros casos de X, W, Y y Z descritos en esta solicitud. Por ejemplo, los ésteres (44, $\text{R}' = \text{H}$) y aldehídos (50) se pueden reducir a los alcoholes correspondientes (48) usando agentes reductores adecuados, por ejemplo hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) para ésteres, $\text{BH}_3.\text{THF}$ para ácidos carboxílicos y aldehídos. Los alcoholes (48) se pueden sulfonilar con, por ejemplo, cloruro de metanosulfonylo para dar mesilato intermedio (49). El desplazamiento del mesilato con, por ejemplo, azida sódica y la posterior hidrogenólisis proporciona los análogos de AMT deseados (47). Los ésteres carboxílicos (44) se pueden convertir directamente en amidas (45) mediante tratamiento con NH_3 a temperatura elevada o mediante los correspondientes ácidos carboxílicos (44, $\text{R}' = \text{H}$). Los ácidos carboxílicos (44, $\text{R}' = \text{H}$) se pueden convertir en amidas (45) usando un reactivo de acoplamiento adecuado, por ejemplo diciclohexilcarbodiimida (DCC), o mediante el cloruro de acilo correspondiente. Las amidas resultantes (45) se pueden reducir a amina (47) directamente usando, por ejemplo, $\text{BH}_3.\text{THF}$. Alternativamente, se puede deshidratar a nitrilos (46) con, por ejemplo, anhídrido trifluoroacético o con P_2O_5 , y posteriormente reducido a amina (47) usando $\text{BH}_3.\text{THF}$. Los aldehídos (50) se pueden convertir directamente en amina (47) mediante aminación reductora usando, por ejemplo, formiato de amonio y triacetoxiborohidruro de sodio. Como alternativa, se puede convertir en la amina (47) mediante la oxima correspondiente usando hidroxilamina, seguido de reducción con oxima usando, por ejemplo, zinc y ácido acético.

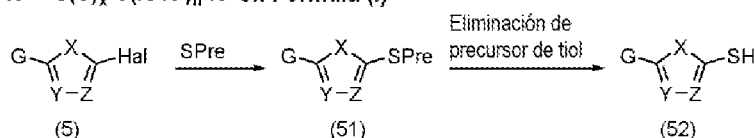
A2) Sustitución nucleófila – fracción aminometil-heteroarilo como nucleófilo:

A2a - nucleófilo heteroaril-tiol

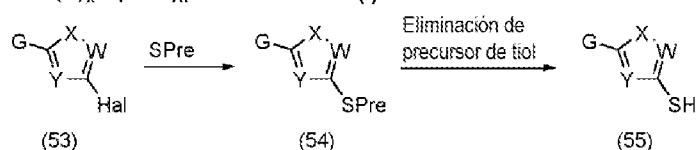
Esquema 11

SPre = precursor de tior
 G = precursor de aminometilo
 Hal = F, Cl, Br o I

$W = -S(O)_x-C(R^1R^2)_n-R^3$ en Fórmula (I)

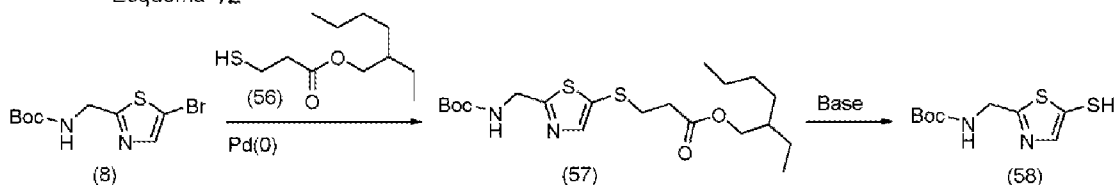


$Z = -S(O)_x-C(R^1R^2)_n-R^3$ en Fórmula (I)



Los heteroariltioles (52) y (55) son componentes esenciales para este método. Estos bloques de construcción están disponibles comercialmente o pueden sintetizarse a partir de haloheteroarilos (5) o (53) como se muestra en el Esquema 11. El Grupo G puede ser cualquier precursor adecuado de la fracción aminometilo, por ejemplo un hidrógeno, un nitrilo, un carbonilo, un metilo, un hidroximetilo protegido o un grupo aminometilo protegido. El grupo haluro de haloheteroarilos (5) o (53) se puede sustituir con un precursor de tior adecuado (SPre), por ejemplo mediante sustitución nucleofílica o acoplamiento cruzado catalizado por metal, para proporcionar precursores de heteroariltio (51) o (54). Los grupos precursores se pueden eliminar posteriormente para revelar los tioles deseados (52) o (55), respectivamente.

Esquema 12



Por ejemplo, en el Esquema 12, el precursor de tior es 3-mercaptopropanoato de 2-etilhexilo (57). El bloque de construcción de tiazol (58) se puede sintetizar a partir del intermediario sulfuro (57), como se ejemplifica en el Esquema 12. Por lo tanto, el acoplamiento cruzado catalizado por Pd de bromotiazol (8) y 3-mercaptopropanoato de 2-etilhexilo produce sulfuro (57), que se puede convertir en tiazol (58) en condiciones básicas en una reacción retro-Michael.

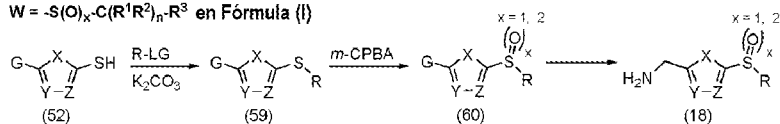
Esquema 13

$R = -(CR^1R^2)_n-R^3$ o un precursor conveniente del mismo

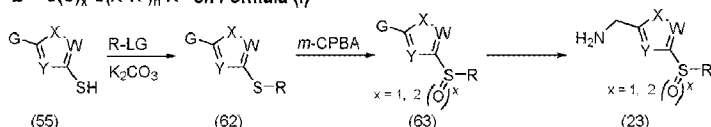
LG = grupo saliente: F, Cl, Br, I, Sulfonatos

G = precursor de aminometilo

$W = -S(O)_x-C(R^1R^2)_n-R^3$ en Fórmula (I)

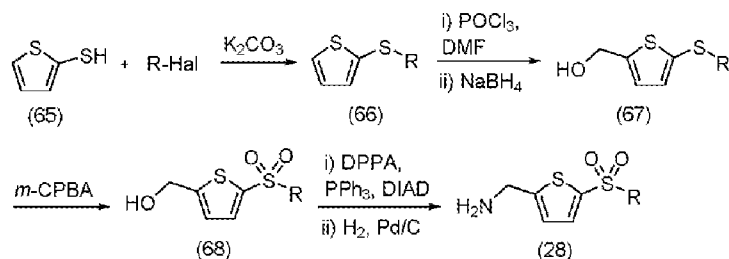


$Z = -S(O)_x-C(R^1R^2)_n-R^3$ en Fórmula (I)



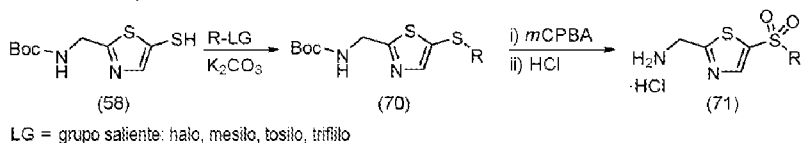
Los bloques de construcción de heteroail-5-tiol (52) se pueden usar para sintetizar compuestos sulfonilo y sulfinilo de fórmula (I) donde $W = -S(O)_x-C(R^1R^2)_n-R^3$ como se ilustra en el esquema 13. El Grupo G puede ser cualquier precursor adecuado de la fracción aminometilo, por ejemplo, un grupo hidrógeno, metilo, nitrilo, carbonilo, hidroximetilo protegido o aminometilo protegido. Condensación de heteroariltiol (52) con un rango de haluros de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo convenientemente sustituidos (R-LG; LG = F, Cl, Br, I, sulfonatos) en presencia de una base, por ejemplo K_2CO_3 , puede generar los tioéteres correspondientes (59). Los tioéteres se pueden oxidar a las correspondientes sulfonas/sulfóxidos (60) con m-CPBA. Estos se pueden convertir posteriormente en los objetivos aminometil heteroarilo deseados (18) usando condiciones específicas para grupos G particulares. De manera similar, los compuestos de fórmula (I) donde Z = $-S(O)_x-C(R^1R^2)_n-R^3$ (23) se puede obtener a partir de heteroaril-4-tiol (55).

Esquema 14



En el Esquema 14 se ejemplifica un ejemplo que utiliza el método descrito anteriormente para la construcción de análogos de AMT. El tiofen-2-tiol (65) disponible comercialmente sufre una reacción de condensación con, por ejemplo, un haluro de alquilo, arilo o heteroarilo convenientemente sustituido en presencia de una base, por ejemplo, K_2CO_3 , para proporcionar los correspondientes tioéteres (66). La formilación del anillo de tiofeno empleando oxicloriguro de fósforo y dimetiformamida da los aldehídos correspondientes, que pueden reducirse a alcoholes (67) utilizando borohidruro de sodio. La S-oxidación con m-CPBA produce alcoholes sulfonílicos (68). El grupo hidroxilo del intermedio (68) se puede convertir en el grupo amino correspondiente mediante diferentes métodos. Por ejemplo, el método ilustrado en el Esquema 14 implica la conversión a la azida correspondiente en condiciones de Mitsunobu usando azida de difenilfosforilo (DPPA), PPh_3 y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD). El producto de azida puede sufrir una hidrogenólisis posterior sobre un catalizador de Pd/C para producir los análogos de AMT con las sustituciones deseadas (28).

Esquema 15

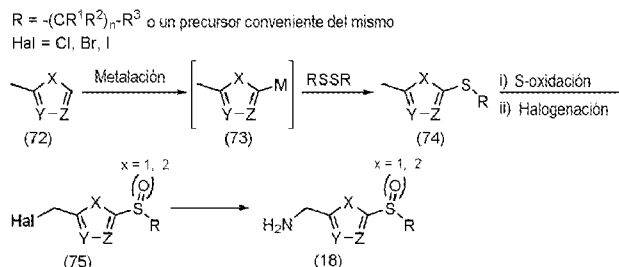


LG = grupo saliente: halo, mesilo, tosilo, triflilo

En otro ejemplo, el tiazotiol (58) se puede condensar con, por ejemplo, un haluro de alquilo, arilo o heteroarilo convenientemente sustituido en presencia de una base, por ejemplo, K_2CO_3 , para producir tioéteres (70), como se ilustra en el Esquema 15. Después de la S-oxidación, el grupo protector se puede eliminar posteriormente para proporcionar los análogos de aminometiltiazol (AMTz) (71) deseados como la sal de clorhidrato.

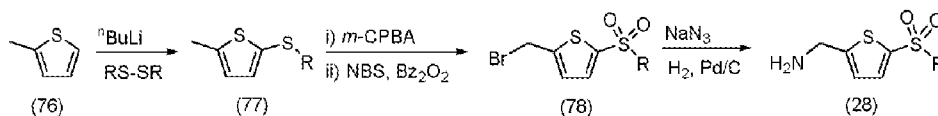
5 A2b - Heterociclo metalado como nucleófilo.

Esquema 16



Algunos heterociclos se pueden desprotonar en la posición 5 usando bases organometálicas fuertes, por ejemplo alquil-litio, reactivos de Grignard y organocupratos, para producir 2-metil-heterociclos 5-metalados (73) como se ejemplifica en el Esquema 16. Esta especie metalada puede sufrir sustitución con disulfuros de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo (RSSR) convenientemente sustituidos para proporcionar tioéteres (74). La posterior S-oxidación seguida de halogenación bencílica produce haluro de heteroarilmetilo (75). Luego, el haluro puede sustituirse con el grupo amino usando diversos métodos, por ejemplo, desplazamiento con azida sódica seguido de reducción en la fracción azido para producir los análogos de aminometiltiazol deseados (18).

Esquema 17



El esquema 17 ejemplifica la síntesis de análogos de tiofeno (28) utilizando este método, partiendo del 2-metiltiofeno disponible comercialmente (76). El 2-metiltiofeno litiado, generado *in situ* del tratamiento con $n-BuLi$, puede reaccionar con una variedad de disulfuros ($RS-SR$) para producir tioéteres de tiofeno (77). Los tioéteres se pueden oxidar a las sulfonas correspondientes con *m*-CPBA, y la posterior bromación bencílica usando, por ejemplo, NBS y peróxido de benzoilo (Bz_2O_2) proporciona bromuros de alquilo (78). Estos se pueden convertir en los análogos de AMT deseados (28) mediante diversos métodos, por ejemplo, condensación con azida sódica seguida de hidrogenólisis sobre catalizador de Pd/C como se ejemplifica en el Esquema 17.

A3) Acoplamiento cruzado catalizado por metal

A3a - Acoplamiento de haluro de heteroarilo con tioles sustituidos

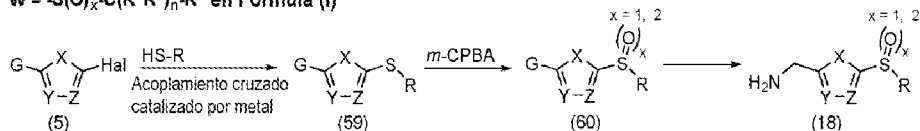
Esquema 18

$R \approx -(CR^1R^2)_n-R^3$ o un precursor conveniente del mismo

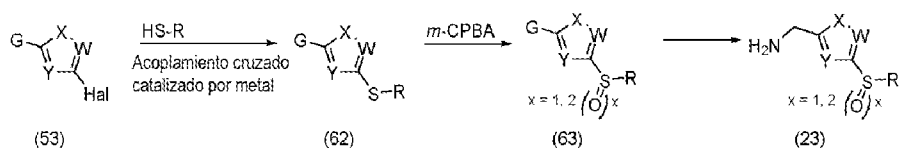
Hal = Br, I

G = precursor de aminometilo

W = -S(O)_x-C(R¹R²)_n-R³ en Fórmula (I)

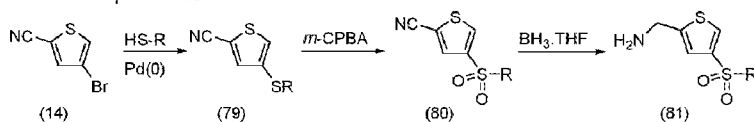


Z = -S(O)_x-C(R¹R²)_n-R³ en Fórmula (I)



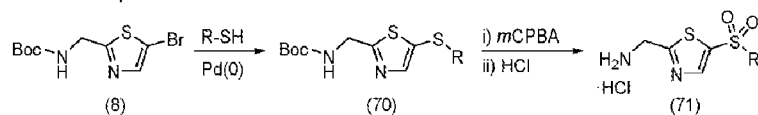
Los compuestos sulfonilo y sulfinilo de fórmula (I) donde $W = -S(O)_x-C(R^1R^2)_n-R^3$ se pueden sintetizar convenientemente a partir de haluros de heteroarilo (5; Hal = preferiblemente Br o I), que están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar fácilmente para la mayoría de los ejemplos de X, Y, Z como se ejemplifica en el Esquema 18. El Grupo G puede ser cualquier precursor adecuado de la fracción aminometilo, por ejemplo, un grupo nitrilo, carbonilo, metilo, hidroximetilo protegido o aminometilo protegido. El acoplamiento cruzado catalizado por metales de transición del compuesto (5) con una variedad de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroariltioles convenientemente sustituidos usando, por ejemplo, Pd(0) o Cu(I) puede generar los correspondientes tioéteres (59). Los tioéteres se pueden oxidar a las correspondientes sulfonas/sulfóxidos (60) con *m*-CPBA. Estos se pueden convertir posteriormente en los objetivos aminometil heteroarilo deseados (18) usando condiciones específicas para grupos G particulares. Análogos de 2-aminometil-4-sulfonilo o -sulfinilo (23) donde $Z = -S(O)_x-C(R^1R^2)_n-R^3$ también se puede obtener mediante este método a partir del haluro (53).

Esquema 19



El 4-bromotiofen-2-carbonitrilo (14) disponible comercialmente, por ejemplo, puede sufrir un acoplamiento cruzado catalizado por paladio (0) con alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aril o heteroaril tioles para producir intermedios de tioéter (79), como se ejemplifica en el esquema 19. Los intermedios se pueden oxidar a la correspondiente sulfona (80) usando *m*-CPBA. La posterior reducción con nitrilo mediada por borano da el producto deseado (81).

Esquema 20

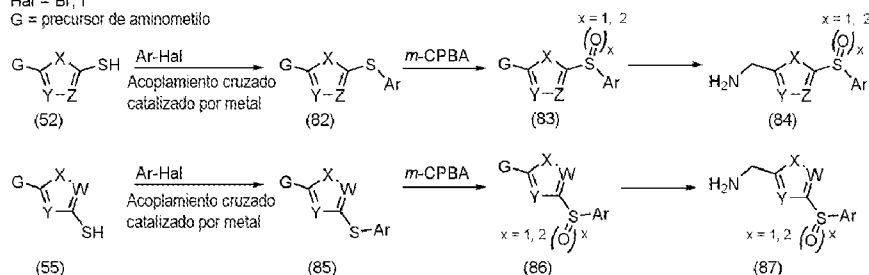


El ejemplo del Esquema 20 ilustra la síntesis de análogos de aminometiltiazol (AMTz) mediante este método. El bromotiazol (8) puede sufrir un acoplamiento catalizado por Pd con alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aril o heteroariltioles convenientemente sustituidos para proporcionar los correspondientes tioéteres (70). Después de la S-oxidación, el grupo protector Boc se puede eliminar con HCl para producir los análogos de AMTz deseados (71).

A3b - Acoplamiento de heteroariltiol con haluros/sulfonatos de arilo o heteroarilo sustituidos

Esquema 21

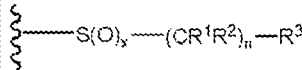
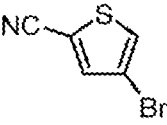
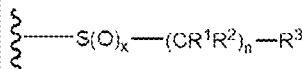
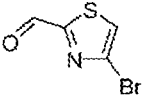
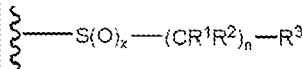
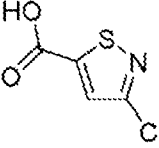
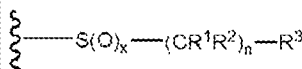
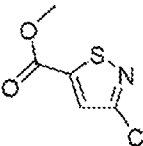
Ar = arilo, heteroarilo
 Hal = Br, I
 G = precursor de aminometilo



Los compuestos sulfonilo y sulfonilo de fórmula (I) donde $W = -S(O)_x-C(R^1R^2)_n-R^3$ ($n = 0$, $R^3 = Ar$) se puede sintetizar convenientemente a partir de heteroariltioles (52), que están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar para los diferentes ejemplos de X, Y, Z como se ejemplifica en el Esquema 21. El Grupo G puede ser cualquier precursor adecuado de la fracción aminometilo, por ejemplo, un nitrilo o un grupo aminometilo protegido. El acoplamiento cruzado catalizado por metales de transición del compuesto (52) con una variedad de aril o heteroaril tioles convenientemente sustituidos usando, por ejemplo, Pd(0) o Cu(I) puede generar los tioéteres correspondientes (82). Los tioéteres se pueden oxidar a las correspondientes sulfonas/sulfóxidos (83) con m-CPBA. Estos se pueden convertir posteriormente en los objetivos de aminometil heteroarilo deseados (84) usando condiciones específicas para grupos G particulares. Los análogos de 2-aminometil-4-sulfonilo o -sulfonilo (87) también se pueden obtener a partir de tiol (55) mediante este método.

En la siguiente tabla se enumeran ejemplos de heteroarilos convenientemente sustituidos disponibles comercialmente o de fácil acceso, útiles como materiales de partida para compuestos de Fórmula IV.

W	X	Y	Z	Ejemplo de material de partida
	S	CR	CR	 Comercial
	S	N	CR	 Comercial
	S	CR	N	 Comercial
	S	N	N	 Comercial

CR	S	CR		 Comercial
CR	S	N		 Comercial
N	S	CR		 Comercial
N	S	N		 Comercial

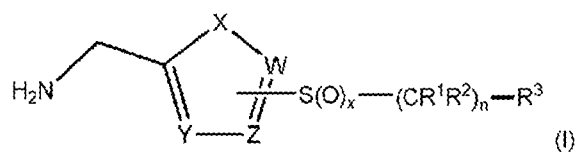
B. Síntesis y derivación del grupo $-C(R^1R^2)_n-R^3$

El grupo $-C(R^1R^2)_n-R^3$ puede introducirse como un tiol ($HS-C(R^1R^2)_n-R^3$), disulfuro ($R^3-C(R^1R^2)_n-S-S-C(R^1R^2)_n-R^3$) o como haluros/sulfonatos ($LG-C(R^1R^2)_n-R^3$ donde $LG = F, Cl, Br, I, OSO_2Me, OSO_2PhMe, OSO_2CF_3$, etc) como se describe en las rutcomo inferiores. Estos intermedios de tiol, disulfuro y haluro/sulfonatos pueden derivarse completamente antes del acoplamiento y conversión al producto final de fórmula I-V y usarse como componentes básicos en cualquiera de los métodos generales descritos anteriormente, sin necesidad de ninguna modificación adicional.

Alternativamente, cualquiera de los intermedios en las rutcomo inferiores que se forman después de la etapa de acoplamiento de los grupos heteroarilo LHS y RHS se puede modificar adicionalmente para proporcionar el producto deseado.

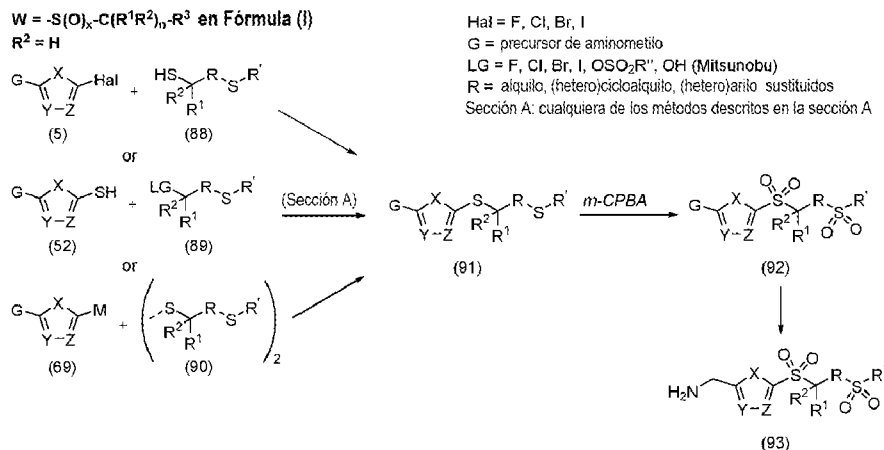
A continuación se describen ejemplos de ambos enfoques. Cualquier persona experta en la técnica debería tener claro que estos ejemplos no son limitantes y que se puede acceder a otras combinaciones deseadas de sustituyentes mediante métodos similares.

B1 - Rutas sintéticas a análogos con cadena lateral RHS de fórmula (I) (cuando $n > 0$):

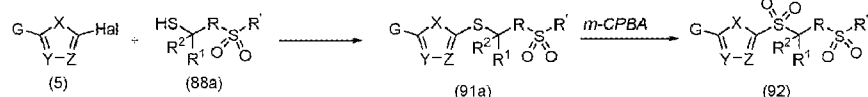


Esquema 22

Ejemplo de modificación adicional del grupo RHS post-síntesis



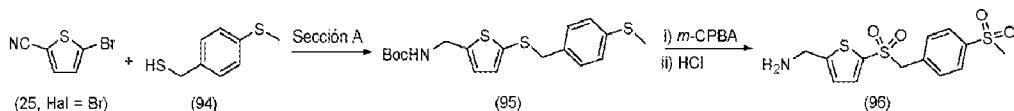
Ejemplo de acoplamiento con fragmento de RHS final preformado



Los dos enfoques mencionados anteriormente (fragmento RHS preformado o modificación adicional del fragmento RHS después del acoplamiento con heteroarilo LHS) se ejemplifican en el Esquema 22 para una cadena RHS que contiene un grupo sulfona (SO₂ZR'). Esto es para fines ilustrativos y se pueden introducir otros grupos deseados en el fragmento RHS antes o después del acoplamiento.

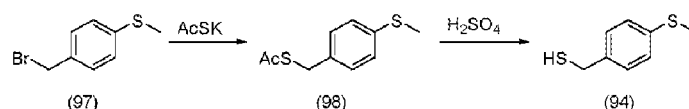
La síntesis de compuestos de fórmula (I) [$W = -S(O)_x-C(R^1R^2)_n-R^3$ ($n > 0$)] donde los precursores de la cadena lateral RHS están fácilmente disponibles comercialmente y no requieren modificaciones adicionales se describe en la Sección A. En el ejemplo que se muestra aquí, un fragmento que lleva el grupo sulfona (88a) se acopla con el precursor del fragmento LHS (5) para formar el intermedio (91a) que ya lleva el sustituyente sulfona. Para la síntesis de análogos con un alquil-, cicloalquil-, heterocicloalquil-, bencil- o heteroarilmetil-sulfonilo (CHR¹ASO₂R'; Esquema 22) cadena lateral, puede ser más conveniente comenzar a partir de los correspondientes precursores de sulfuro tales como sulfidotioles (88), sulfidohaluros, sulfonatos o alcohol (89) y sulfido-disulfuro (90) como se ejemplifica en el Esquema 22. Estos precursores de sulfuro (88), (89) y (90) se pueden convertir en bis-sulfuro (91) mediante cualquiera de los métodos descritos previamente en la Sección A. El Grupo G puede ser cualquier precursor adecuado de la fracción aminometilo, por ejemplo un grupo hidrógeno, un nitrilo, un carbonilo, un metilo, un hidroximetilo protegido o un aminometilo protegido. En este caso, ambos grupos sulfuro se pueden oxidar a bis-sulfonas (92) usando, por ejemplo, m-CPBA. Las bis-sulfonas (92) se pueden convertir posteriormente en los análogos de aminometil heteroarilo deseados (93) usando métodos específicos para el Grupo G, descritos previamente. El ejemplo del Esquema 22 se ilustra para compuestos de 2-aminometil-5-sulfonil-heteroarilo. Este método también es adecuado para la síntesis de compuestos regioisoméricos 2-aminometil-4-heteroarilsulfonilo ($Z = -S(O)_x-C(R^1R^2)_n-R^3$).

Esquema 23



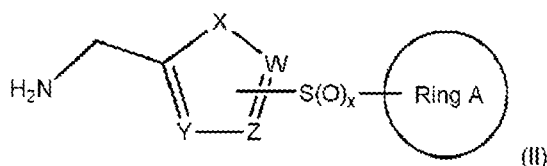
Por ejemplo, se puede obtener un análogo de AMT con una cadena lateral de sulfonilbencilo (96) a partir de bis-sulfuro (95) como se ilustra en el Esquema 23. El (4-(metiltio)fenil)metanotiol (94) y el 2-ciano-5-bromotiofeno (25, Hal = Br) se pueden convertir en bis-sulfuro (95) mediante los métodos descritos en la Sección A. La oxidación de ambos grupos sulfuro, usando la oxidación de m-CPBA produce la bis-sulfona correspondiente, que proporciona el compuesto AMT deseado (96) después de la desprotección de Boc usando HCl.

Esquema 24



Los bloques de construcción de tioles deseables como tales como (4-(metiltio)fenil)metanotiol (94) se pueden sintetizar mediante varios métodos, por ejemplo, a partir del correspondiente bromuro de alquilo como se ilustra en el Esquema 24. El grupo bromuro del bromuro de bencilo (97) se puede sustituir por un precursor tio adecuado, por ejemplo (pero sin limitación) tioacetato. El tioacetato formado (98) se puede hidrolizar al tiol correspondiente (94) en condiciones ácidas.

B2 - Rutas sintéticas a análogos con cadena lateral RHS de fórmula (II):

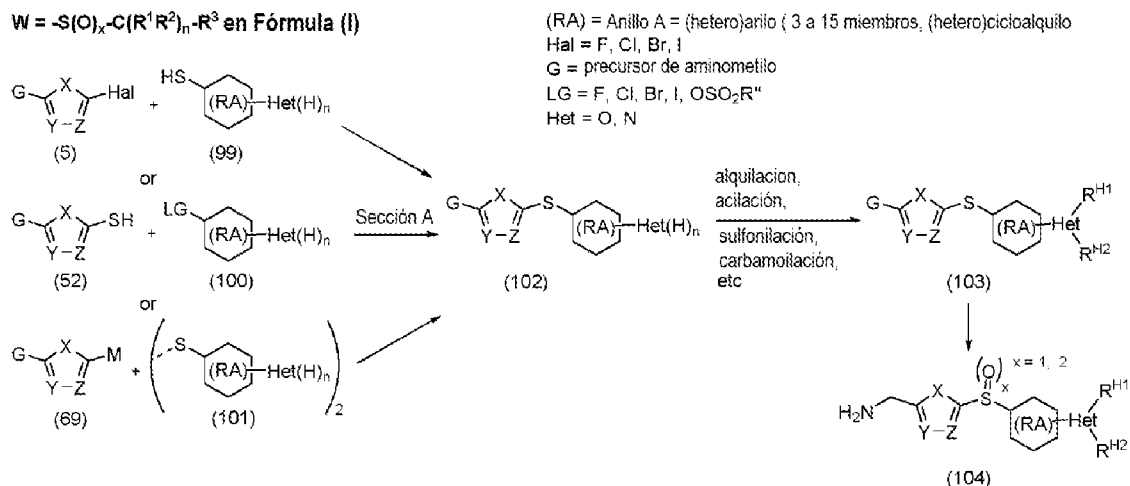


Para compuestos de fórmula (II) donde $W = S(O)_x$ -Anillo A, el Anillo A se puede unir al núcleo de aminometilheteroarilo mediante los métodos descritos en la sección A si los precursores del Anillo A están fácilmente disponibles comercialmente. Los métodos descritos en las secciones siguientes permiten la síntesis de análogos en los que el Anillo A está funcionalizado adicionalmente y son válidos para ciertos sustituyentes seleccionados del conjunto descrito en la realización [0050].

B2a - Sustituyentes unidos al anillo A mediante un heteroátomo

Esquema 25

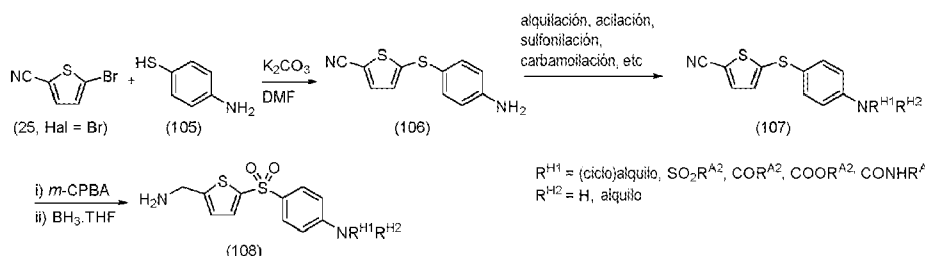
$W = S(O)_x-C(R^1R^2)_n-R^3$ en Fórmula (I)



El método descrito en el Esquema 25 permite unir sustituciones adicionales en el Anillo A mediante un heteroátomo (Het), donde Het puede ser N, O y, por tanto, Het(H)_n es OH o NH₂. En su lugar, se puede utilizar una forma adecuadamente protegida de OH o NH₂ y desprotegerla para liberar hidroxilo o amina cuando sea necesario. Para análogos con Het = S, los métodos sintéticos se describen en la Sección B2c. El Grupo G puede ser cualquier precursor adecuado de la fracción aminometilo, por ejemplo un hidrógeno, un nitrilo, un carbonilo, un metilo, un hidroximetilo protegido o un grupo aminometilo protegido. El sulfuro de fenilo sustituido con Het (102) se puede obtener mediante cualquiera de los métodos descritos en la Sección A, por ejemplo mediante la condensación de haluro de heteroarilo (5) y tiofenol sustituido con Het (99). El sulfuro (102) puede sufrir un amplio rango de reacciones en el grupo -Het(H)_n, por ejemplo alquilación, acilación, sulfonilación, carbamoilación, etc. con haluros/sulfonatos de (ciclo)alquilo, cloruros/anhidridos de ácido, cloruros/anhidridos de sulfonilo, cloroformatos, isocianatos convenientemente sustituidos para proporcionar las correspondientes anilinas, amidas, sulfonamidas, carbamatos, ureas para los análogos unidos a N (103, Het = N) respectivamente, y para los análogos unidos a O (103, Het = O) se obtienen (ciclo)alquiléteres, ésteres,

sulfonatos, carbonatos y carbamatos. Estos feniltioéteres sustituidos (103) se pueden convertir en los análogos de aminometilheteroarilo deseados (104) mediante métodos descritos en la Sección A. El ejemplo en el Esquema 25 se ilustra para compuestos de 2-aminometil-5-sulfonyl-heteroarilo. Este método también es adecuado para la síntesis de compuestos regioisoméricos 2-aminometil-4-heteroarilsulfonyl ($Z = S(O)_x$ -(Anillo A)).

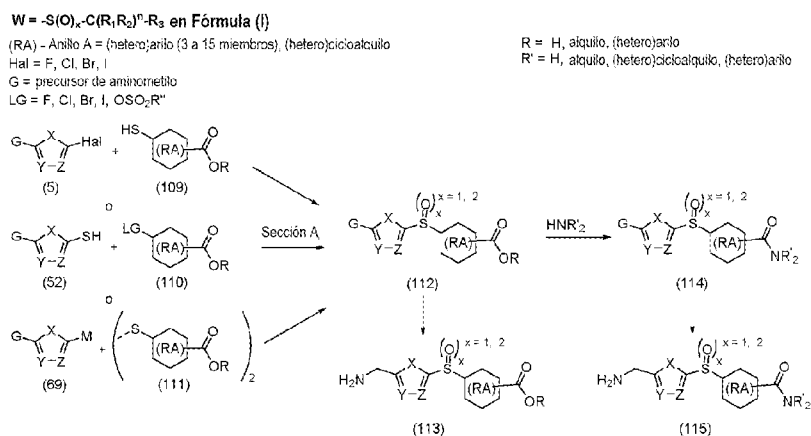
Esquema 26



Por ejemplo, el grupo tiol del 4-aminobencenotiol (105) puede reaccionar selectivamente con bromotiofeno-2-carbonitrilo (25, Hal = Br) para formar sulfuro de 4-aminofenilo (106) como se ilustra en el Esquema 26. Este puede condensarse, por ejemplo, con, cloruros/anhidridos de acilo, cloruros/anhidridos de sulfonyl, cloroformatos, isocianatos, etc. para dar las correspondientes amidas, sulfonamidas, carbamatos, urea (107), que pueden convertirse en los análogos de AMT deseados (108) mediante la secuencia de oxidación de m-CPBA/reducción de BH_3 .THF antes mencionada.

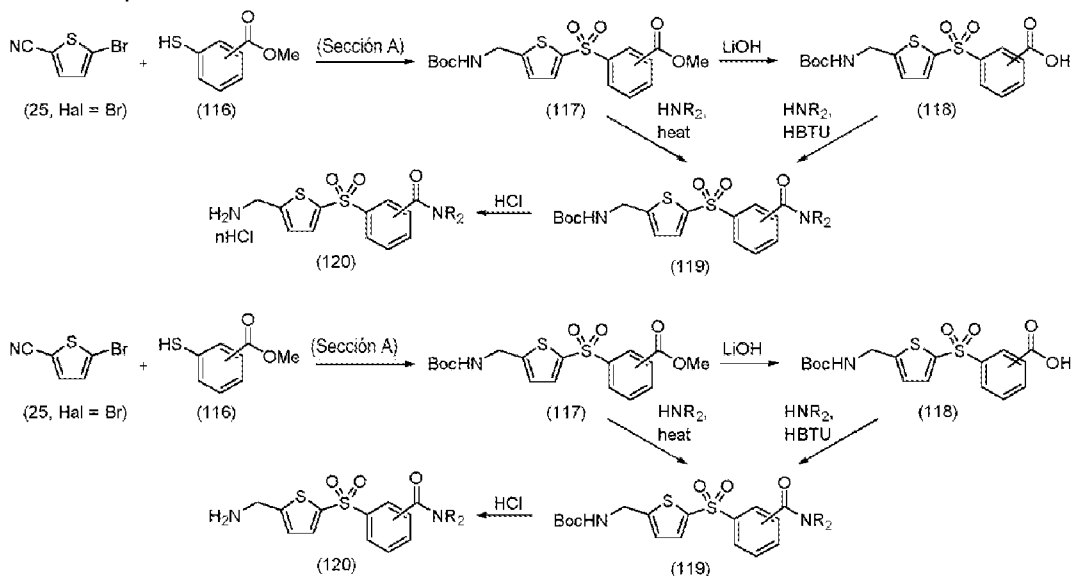
B2b - Sustituyentes unidos al Anillo A mediante un grupo carbonilo

Esquema 27



Se pueden obtener análogos con el Anillo A sustituido con un éster carboxílico o una carboxamida mediante la ruta sintética ejemplificada en el Esquema 27. El Grupo G puede ser cualquier precursor adecuado de la fracción aminometilo, por ejemplo un hidrógeno, un nitrilo, un carbonilo, un metilo, un hidroximetilo protegido o un grupo aminometilo protegido. El éster de sulfonyl/sulfinilfenilo (112) se puede obtener mediante cualquiera de los métodos descritos en la Sección A, por ejemplo a partir de la sustitución nucleofílica de haluro de heteroarilo (5) y tiofenoles convenientemente sustituidos con una amplia gama de carboxilatos de alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo (109). Los ésteres (112) se pueden convertir en los análogos de aminoheteroarilo deseados (113) mediante métodos específicos para el Grupo G como se describió anteriormente. Alternativamente, la fracción éster del intermedio (112) se puede convertir, ya sea directamente o mediante el ácido carboxílico, en la correspondiente amida sustituida ($R' = \text{H, alquilo sustituido, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo}$) para proporcionar el intermedio (114). Éste se puede convertir posteriormente en los análogos de aminometilheteroarilo deseados (115) usando los métodos descritos en la Sección A. El ejemplo del Esquema 27 se ilustra para compuestos de 2-aminometil-5-sulfonyl-heteroarilo. Este método también es adecuado para la síntesis de compuestos regioisoméricos 2-aminometil-4-heteroarilsulfonyl ($Z = S(O)_x$ -(Anillo A)).

Esquema 28



Por ejemplo, los intermedios éster (117) se pueden obtener a partir de mercaptobenzoato de metilo (116) y 5-bromotiofen-2-carbonitrilo (25, Hal = Br) en 4 pasos (véase la Sección A, Esquemas 5 y 8), como se ilustra en Esquema 28. La conversión directa de ésteres (117) en amidas (119) se puede lograr mediante tratamiento con aminas primarias y secundarias seleccionadas a temperatura elevada. Alternativamente, la saponificación de ésteres (117) proporciona los ácidos carboxílicos correspondientes (118). El grupo carboxilo puede sustituirse convenientemente con una variedad de aminas primarias y secundarias mediante el uso de un reactivo de acoplamiento adecuado, por ejemplo HBTU o EDCI, para proporcionar las amidas correspondientes (119). La desprotección de amina posterior proporciona a los análogos de AMT (120) las sustituciones de carboxamida deseadas.

b2c - Sustituyentes unidos al Anillo A mediante un grupo sulfonilo

Esquema 29

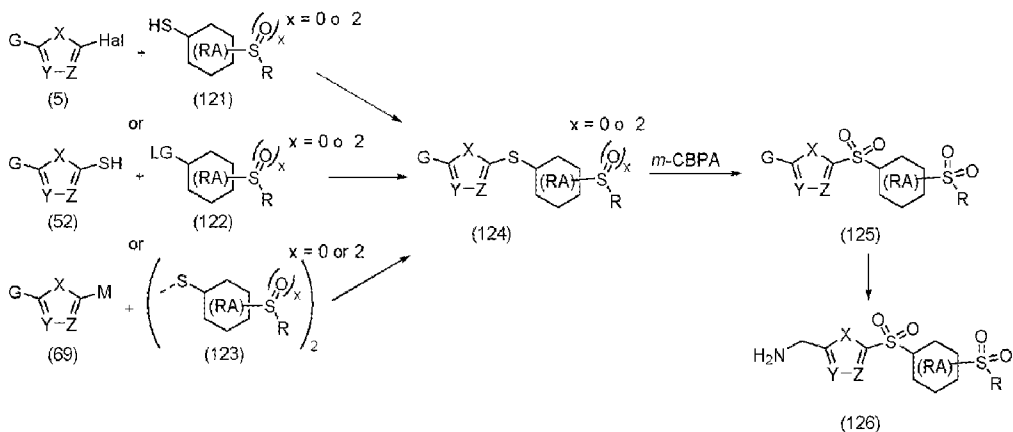
W = -S(O)_x-C(R¹R²)_n-R³ en Fórmula (I)

(RA) - Anillo A = anillo, heterociclo (5 o 6 miembros), cicloalquilo, heterocicloalquilo alkyl

Hal = F, Cl, Br, I

G = precursor de aminometilo-

LG = F, Cl, Br, I, OSO₂Rⁿ



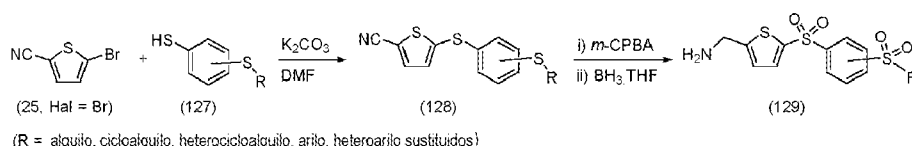
Los compuestos de fórmula (II) con sustituyentes sulfonilo (SO₂R) unidos al Anillo A se pueden obtener mediante las rutas sintéticas ejemplificadas en el Esquema 29.

En un enfoque, el anillo A se puede unir al núcleo aminometilheteroarilo con los sustituyentes sulfonilo (SO₂R) ya instalados. Los alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y arilheteroarilsulfoniltiofenoles convenientemente sustituidos (121, x = 2) se pueden condensar con haluros de heteroarilo (5) para dar los correspondientes sulfuros de sulfonilo (124, x = 2) (Esquema 29). Después de la oxidación de sulfuro a sulfonilo, el bis-sulfonilo resultante (125) se puede convertir en los análogos de aminometilheteroarilo deseados (126) mediante métodos específicos para el Grupo G como se describió anteriormente.

Alternativamente, el sustituyente azufre se instala inicialmente como sulfuro (SR) antes de que el sulfuro finalmente se oxide al nivel de sulfonilo (SO₂R). En el primer enfoque, los bis-sulfuros (124, x = 0) se pueden obtener a partir de cualquiera de los métodos descritos en la Sección A, por ejemplo a partir de la sustitución nucleofílica de haluros de heteroarilo (5) y sulfidotiofenoles de arilo o heteroarilo convenientemente sustituidos. (121, x = 0). El Grupo G puede ser cualquier precursor adecuado de la fracción aminometilo, por ejemplo un grupo de hidrógeno, un nitrilo, un carbonilo, un metilo, un hidroximetilo protegido o un aminometilo protegido. Ambos grupos sulfuro de bis-sulfuros (124, x = 0) se pueden oxidar al correspondiente intermedio de bis-sulfonilo (125) usando, por ejemplo, m-CPBA. El intermedio de bis-sulfonilo (125) se puede convertir posteriormente en los análogos de aminometilheteroarilo deseados (126) mediante métodos específicos para el Grupo G descrito anteriormente.

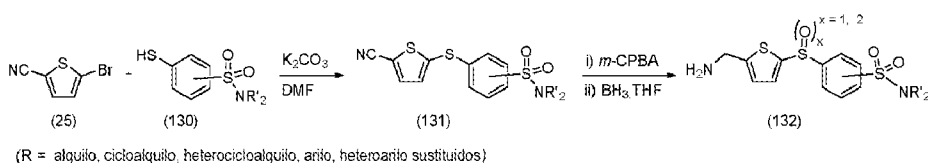
El ejemplo del Esquema 29 se ilustra para compuestos de 2-aminometil-5-sulfonil-heteroarilo. Este método también es adecuado para la síntesis de compuestos regioisoméricos 2-aminometil-4-heteroarilsulfonilo (Z = S(O)_x-(Anillo A)).

Esquema 30



Por ejemplo, la condensación de sulfurotiofenoles convenientemente sustituidos (127) con 5-bromotiofeno-2-carbonitrilo (25, Hal = Br) conduce a bis-sulfuros (128) como se ilustra en el Esquema 30. Tratamiento posterior con m-CPBA convierte ambos grupos sulfuro en las correspondientes sulfonas. La bis-sulfona resultante se puede reducir con BH₃.THF para proporcionar los análogos de AMT deseados (129).

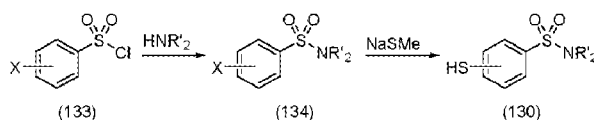
Esquema 31



En otro ejemplo, se pueden introducir sustituyentes de sulfonamida en el Anillo A usando este método, comenzando a partir de sulfonamidotioles (130) y 5-bromotiofeno-2-carbonitrilo (25) convenientemente sustituidos como se ilustra en el Esquema 31. Los intermedios de sulfuro resultantes (131) se pueden convertir en los análogos de AMT deseados (132) como se describió anteriormente.

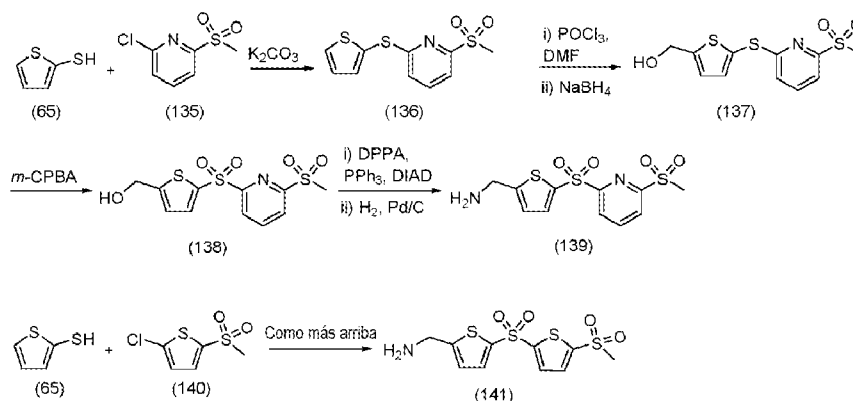
Esquema 32

X = F o Cl; para o meta



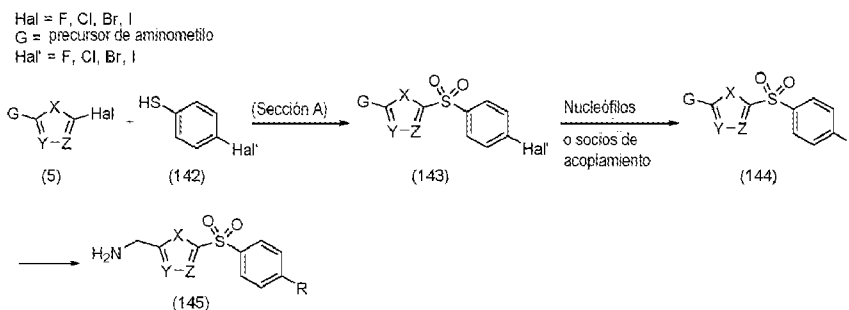
El esquema 32 ejemplifica la síntesis de algunos componentes básicos de sulfonamido-tiofenol (130), a partir de los cloruros de para/meta fluoro- o clorobenzenosulfonilo disponibles comercialmente (133). Por tanto, la condensación de cloruro de sulfonilo (133) con aminas primarias o secundarias convenientemente sustituidas proporciona las correspondientes sulfonamidas (134). El tratamiento posterior con NaSMe (>2 equiv.) proporciona los tiofenoles deseados (130).

Esquema 33



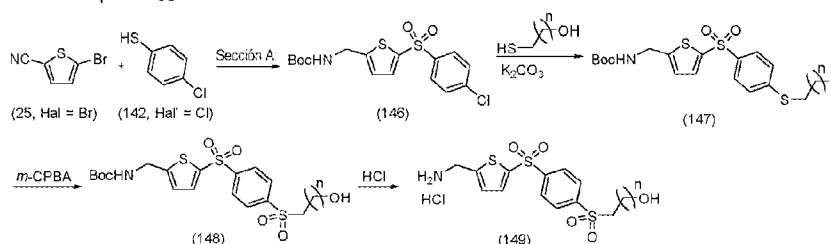
En otro ejemplo, la condensación del tiofeno-2-tiol (65) disponible comercialmente con haloarilo o haloheteroarilo (ejemplificado en el Esquema 33 con cloropiridinas (135)) conduce a tioéteres (136). La formilación del anillo de tiofeno empleando oxiclورو de fósforo y dimetiformamida da los aldehídos correspondientes, que pueden reducirse a alcoholes (137) utilizando borohidruro de sodio. La S-oxidación con *m*-CPBA proporciona alcohol sulfonílico (138). El grupo hidroxilo del intermedio (138) se puede convertir en el grupo amino correspondiente mediante diferentes métodos. Por ejemplo, el método ilustrado en el Esquema 33 implica la conversión a la azida correspondiente en condiciones de Mitsunobu usando DPPA, PPh₃ y DIAD. El producto azida puede sufrir una hidrogenólisis posterior sobre un catalizador de Pd/C para producir los análogos de AMT con las sustituciones deseadas (141). El método descrito en el Esquema 33 también se puede aplicar a la síntesis de otros ejemplos con anillo heterocíclico A, por ejemplo, análogos de bis-tiofeno (141).

Esquema 34



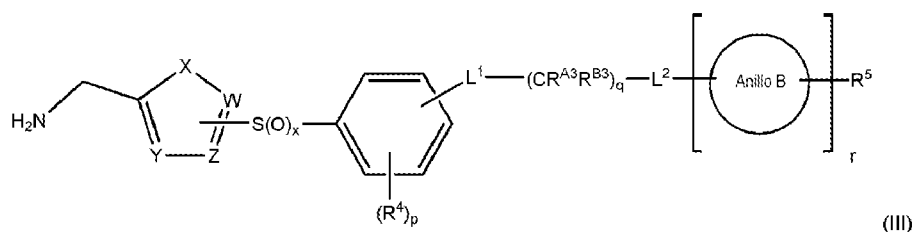
En un método alternativo, los sustituyentes sulfonilo se pueden obtener, por ejemplo, mediante desplazamiento de halógeno o acoplamiento cruzado del Anillo A sustituido con halógeno, como se ejemplifica en el Esquema 34. El intermedio 4-halobenceno (143) se puede obtener mediante cualquiera de los métodos descritos en la Sección A, con la sustitución nucleofílica entre 4-halotiofeno (142) y haluro de heteroarilo (5) y la posterior oxidación de sulfuro a sulfona ilustrada aquí. El Grupo G puede ser cualquier precursor adecuado de la fracción aminometilo, por ejemplo un grupo de hidrógeno, un nitrilo, un carbonilo, un metilo, un hidroximetilo protegido o un aminometilo protegido. El intermedio (143) se puede sustituir convenientemente con cualquier nucleófilo adecuado (mediante sustitución nucleofílica) o compañeros de acoplamiento (mediante acoplamiento cruzado) para proporcionar el intermedio (144). Este intermedio versátil se puede utilizar para unir varios sustituyentes en el anillo A, por ejemplo, se puede sustituir con aminas y alcoholes para producir anilinas y éteres, y con nucleófilos basados en carbono o compañeros de acoplamiento para introducir sustituyentes de alquilo, alquénilo, alquínilo, arilo o heteroarilo. Cuando se emplean como nucleófilos, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aril, heteroaril tioles, se obtienen los correspondientes sulfuros (R = SR'') que pueden oxidarse posteriormente a los intermedios de bis-sulfona (144, R = SO₂R') con *m*-CPBA. Este intermedio se puede convertir en los análogos de aminometilheteroarilo deseados (145) usando condiciones específicas para el Grupo G descrito previamente. El ejemplo del Esquema 34 se ilustra para compuestos de 2-aminometil-5-sulfonil-heteroarilo. Este método también es adecuado para la síntesis de compuestos regioisoméricos 2-aminometil-4-heteroarilsulfonilo (Z = S(O)_x-(Anillo A)).

Esquema 35



Por ejemplo, la clorofenilsulfona (146) se puede obtener a partir de 5-bromotiofeno-2-carbonitrilo (25, Hal = Br) y 4-clorotiofenol (142, Hal' = Cl) mediante los métodos descritos anteriormente, como se muestra en el Esquema 35. El átomo de cloro de la sulfona (146) se puede sustituir convenientemente con otros grupos funcionales, por ejemplo, mercaptoetanol u otros mercaptoalcoholes para producir sulfuros (147), que posteriormente se pueden oxidar a los intermedios de bis-sulfona (148) con *m*-CPBA. Este intermedio se puede tratar con HCl para eliminar el grupo protector Boc, proporcionando los análogos de 5-sulfonilfenil-sulfonil AMT (149).

B3 - Rutas sintéticas a compuestos de fórmula (III):

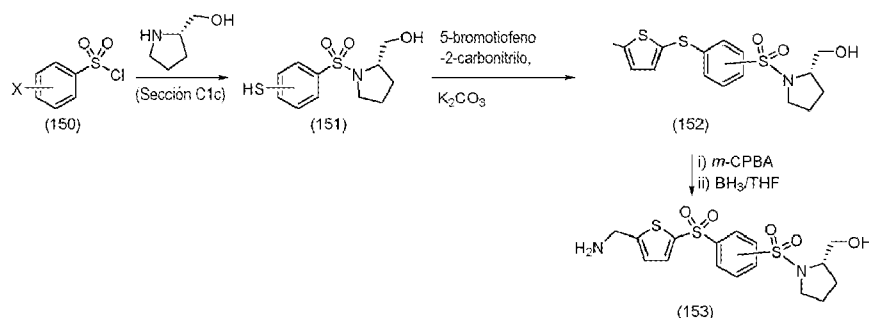


La síntesis de compuestos de fórmula (III) [W = S(O)_xAr(R⁴)_p-L¹-(CR^{A3}R^{B3})_q-L²-[Anillo B]_r-R⁵] donde los precursores de la cadena lateral de RHS están fácilmente disponibles comercialmente y no requieren modificaciones adicionales se describe en la Sección A. Los métodos siguientes ilustran algunas de (pero no se limitan a) las modificaciones para introducir sustituciones particulares en la cadena lateral de RHS. El fragmento RHS con las sustituciones deseadas se puede unir directamente al fragmento heteroarilo LHS como un tiol (o disulfuro, haluro, etc).

Alternativamente, se puede unir un intermediario RHS conveniente al fragmento heteroarilo LHS y luego modificarlo convenientemente para introducir el R⁴ deseado, L¹, -(CR^{A3}R^{B3})_q, Anillo B o/y grupos R⁵. Todos los ejemplos descritos en esta sección se ilustran para compuestos de 2-aminometil-5-sulfonil-heteroarilo. Todos los métodos empleados también son adecuados para la síntesis de los compuestos regioisoméricos 2-aminometil-4-heterarilsulfonilo (W = S(O)_xAr(R⁴)_p-L¹-(CR^{A3}R^{B3})_q-L²-[Anillo B]_r-R⁵).

Esquema 36

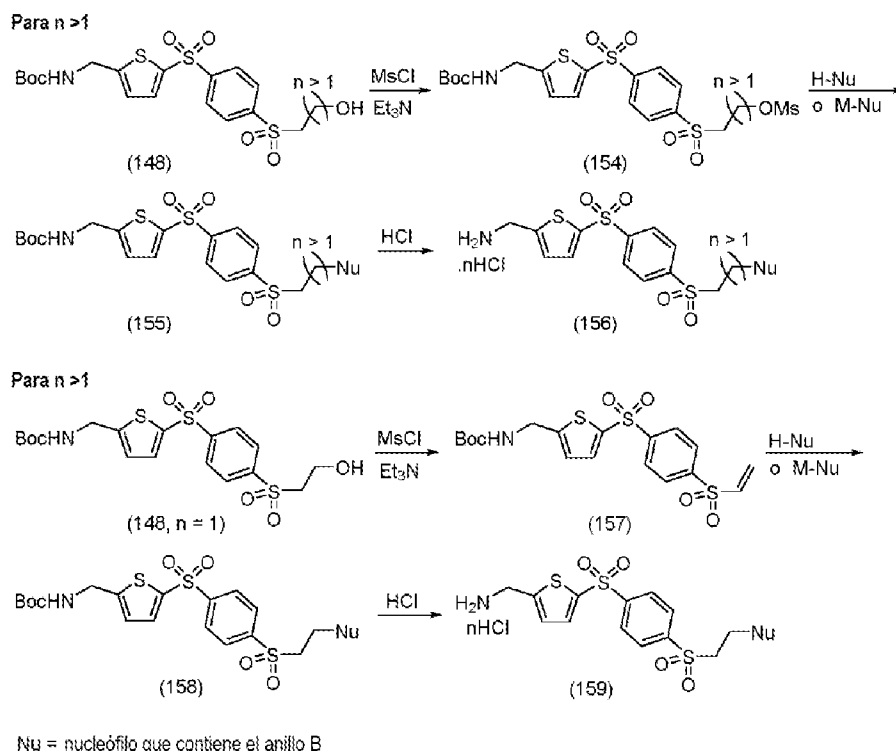
X = F o Cl; para *o* meta



Por ejemplo, se pueden introducir anillos de heterocicloalquilo sustituidos en el fragmento RHS en las etapas iniciales de la ruta sintética, como se ejemplifica en el Esquema 36 (p = 0, q = 0, L¹ = SO₂, L² = enlace). Los cloruros de para/meta fluoro- o clorobencenosulfonilo (150) se pueden condensar con aminas cíclicas convenientemente sustituidas, diaminas cíclicas, otros heterocicloalquilos cíclicos que contienen una amina secundaria u otras aminas que contienen un sustituyente cíclico (S-prolinol ejemplificado aquí), para

proporcionar las sulfonamidas correspondientes. Estos se pueden convertir en los tiofenoles deseados (151) mediante métodos similares a los descritos en el Esquema 32. Estos tioles se pueden condensar con 5-bromotiofeno-2-carbonitrilo (25, Hal = Br) y luego convertirse posteriormente en los análogos de AMT deseados (153) mediante los métodos descritos en la Sección A.

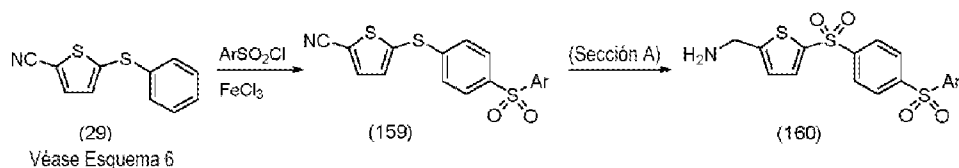
Esquema 37



5

El Esquema 37 ejemplifica una ruta sintética para compuestos de fórmula (III), donde el Anillo B puede estar sustituido con cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo y está unido mediante una cadena lateral de sulfonilalquilo ($p = 0$, $q = n + 1$, $\text{L1} = \text{SO}_2$, $\text{L2} = \text{enlace}$, $\text{R}^3 = \text{H}$). Por ejemplo, los intermedios de hidroxialquilsulfona (148) se pueden obtener mediante los métodos descritos en el Esquema 35. El grupo hidroxilo se puede convertir en un grupo saliente, por ejemplo el mesilato, mediante tratamiento con cloruro de metanosulfonilo como se muestra en el Esquema 37. El mesilato resultante (154) se puede sustituir convenientemente con una variedad de nucleófilos (H-Nu y M-Nu , $\text{M} = \text{Cu}$, Zn , etc.) que contienen un sistema de anillo, por ejemplo, aminas primarias y secundarias sustituidas con cicloalquilo o heterocicloalquilo, alcoholes sustituidos con cicloalquilo o heterocicloalquilo, fenoles, anilinas, etc., cupratos de arilo y heteroarilo para proporcionar las sulfonas correspondientes (155). La hidroxietilsulfona (148, $n = 1$) proporciona vinilsulfona (157) tras el tratamiento con cloruro de mesilo. Los nucleófilos (H-Nu y M-Nu) similares a los anteriores se pueden introducir en la vinilsulfona (157) mediante una adición tipo Michael, lo que da lugar a las correspondientes sulfonas (158). Las sulfonas (155) y (158) se pueden convertir en los análogos de AMT deseados (156) y (159) mediante tratamiento con HCl .

Esquema 38

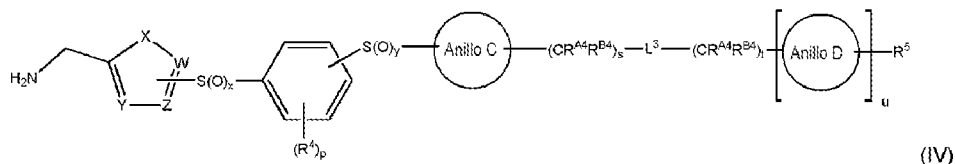


20

Otro ejemplo de ruta a compuestos de Fórmula (III), donde el Anillo B = arilo o heteroarilo ($p = 0$, $q = 0$, $\text{L1} = \text{SO}_2$, $\text{L2} = \text{enlace}$), utiliza la reacción de Friedel Craft como se describe en el Esquema 38. Por lo tanto, el

tratamiento del tioéter (29; ver el Esquema 6 para métodos sintéticos) con cloruros de arilo o heteroarilsulfonilo convenientemente sustituidos en presencia de un catalizador ácido de Lewis como FeCl_3 conduce selectivamente al correspondiente intermedio parasulfonilado (159). Luego, esto se puede convertir en los análogos de AMT deseados (160) mediante los métodos descritos anteriormente.

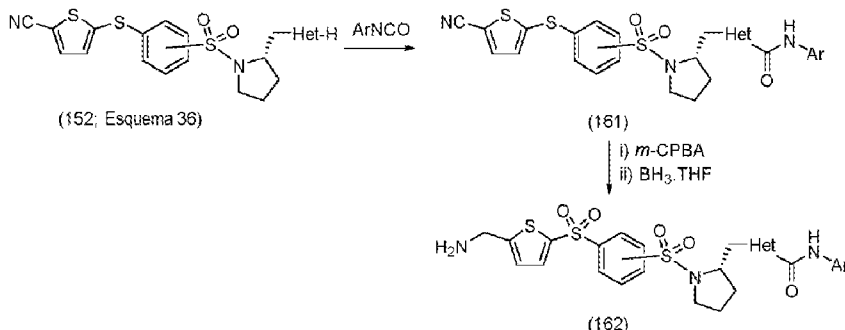
5 Rutas sintéticas a compuestos de fórmula (IV)



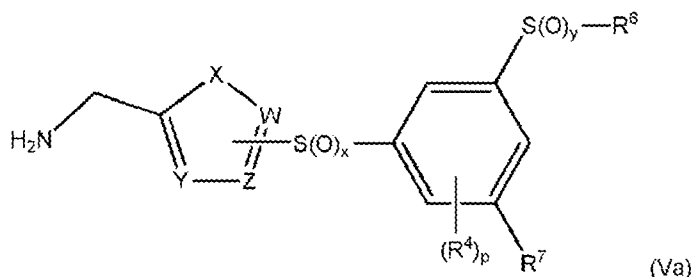
Los compuestos de fórmula (IV) se pueden sintetizar mediante cualquiera de los métodos descritos anteriormente. En un ejemplo no limitante mostrado en el Esquema 39, el Anillo D puede introducirse mediante un carbamato o un conector de urea a un intermedio de pirrolidinametilo (152, $p = 0$, Anillo C = pirrolidina, $-(\text{CR}^{\text{A4}}\text{R}^{\text{B4}})_s = \text{CH}_2$, $\text{L}^3 = \text{OCONH}$ o NCONH , $t = 0$) obtenido mediante métodos descritos previamente en el Esquema 36. Por lo tanto, la adición de isocianatos de arilo o heteroarilo convenientemente sustituidos a intermedios de hidroxipirrolidinametilo o aminopirrolidinametilo (152) proporciona los correspondientes carbamatos o ureas (161). Estos se pueden convertir en los análogos de AMT deseados (162) mediante los métodos descritos anteriormente. La derivación de alcoholes para formar numerosos tipos de enlaces a un cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo o una cadena que lleva uno de estos grupos es bien conocida en la técnica, por lo que no se limita únicamente a carbamatos y ureas. Todos los ejemplos descritos en esta sección se ilustran para compuestos de 2-aminometil-5-sulfonil-heteroarilo. Todos los métodos empleados son adecuados también para la síntesis de los compuestos regioisoméricos 2-aminometil-4-heteroarilsulfonilo.

Esquema 39

Het = O, NH



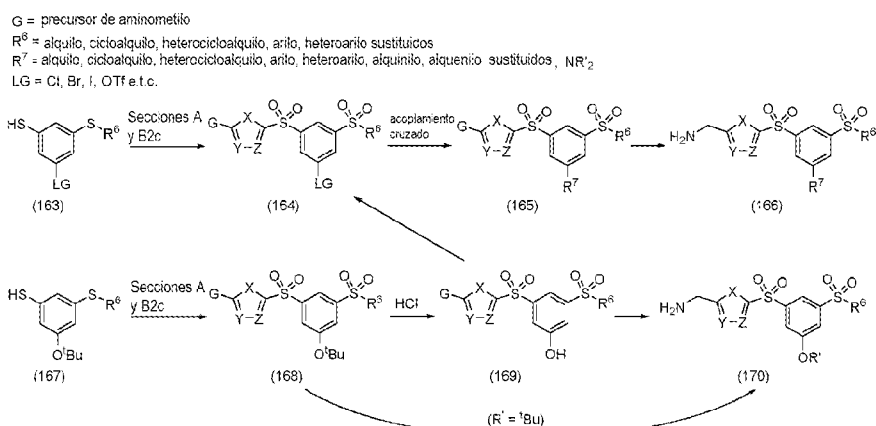
20 Rutas sintéticas a compuestos de fórmula (Va)



En general, los compuestos de fórmula (Va) se pueden sintetizar mediante cualquiera de los métodos descritos previamente en la Sección A y B2c. Además, los compuestos de esta clase se pueden sintetizar mediante el intermedio bis-sulfonilo (164, Esquema 40) que lleva un grupo saliente (LG), que se puede obtener mediante cualquiera de los métodos descritos anteriormente. El Grupo G puede ser cualquier precursor adecuado de la fracción aminometilo, por ejemplo un grupo hidrógeno, un nitrilo, un carbonilo, un metilo, un hidroximetilo protegido o un aminometilo protegido. Como se ilustra en el Esquema 40, el grupo saliente (LG) en el intermedio (164) puede sustituirse convenientemente por una variedad de sustituyentes arilo, heteroarilo, alquililo,

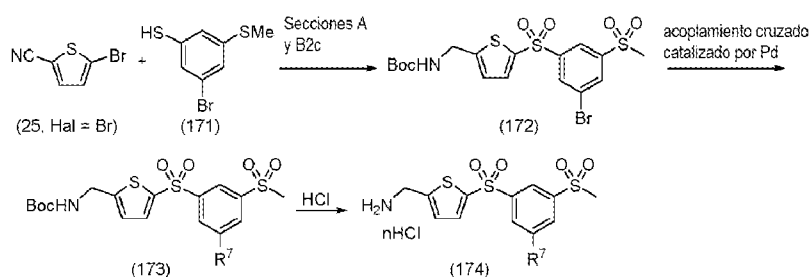
alqueno y amino usando acoplamientos cruzados catalizados por metal, por ejemplo, acoplamiento de Suzuki que emplea ácidos borónicos/boronatos, acoplamiento de Stille que emplea estannatos, acoplamiento de Sonogashira que emplea cupratos de alquínilo, acoplamiento de Heck que emplea alquenos y acoplamiento de Buchwald que emplea aminas. El producto acoplado (165) se puede convertir en los análogos de aminometilheteroarilo deseados (166) mediante métodos descritos previamente.

Esquema 40



Los compuestos de fórmula (Va) con sustituyente alcoxi R^7 se pueden sintetizar a partir de éteres terc-butílicos (168, Esquema 40), que se pueden obtener mediante cualquiera de los métodos descritos anteriormente en la Sección A y B2c, por ejemplo mediante la condensación de haluros de heteroarilo (5) y tiofenoles convenientemente sustituidos (163). Los terc-butil éteres (168) se pueden convertir en los análogos aminoheteroarilo finales (170, $R' = tBu$) directamente mediante métodos específicos del Grupo G descritos anteriormente. Como alternativa, pueden someterse a desprotección con alcohol utilizando, por ejemplo, HCl para producir fenoles (169). Los fenoles (169) se pueden convertir en el intermedio (164) mediante sulfonación con, por ejemplo, anhídrido trifílico, para producir el triflato correspondiente (164, LG = OTf). Esto puede sufrir acoplamientos cruzados catalizados por metales con el mismo conjunto de sustrato mencionado anteriormente para producir intermedios (165), que pueden convertirse posteriormente en los objetivos de aminometilheteroarilo (166) usando métodos específicos para el Grupo G descritos anteriormente. Los análogos sustituidos con alcoxi (170) se pueden obtener mediante la condensación de fenoles (169) con haluros/sulfonatos/tricloroacetimidatos de alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo convenientemente sustituidos para dar los alcóxidos correspondientes. Estos se pueden convertir posteriormente en los análogos de aminometilheteroarilo deseados (170) mediante métodos específicos del Grupo G descritos anteriormente en la Sección A. Todos los ejemplos descritos en esta sección se ilustran para compuestos de 2-aminometil-5-sulfonil-heteroarilo. Todos los métodos empleados son adecuados también para la síntesis de los compuestos regioisoméricos 2-aminometil-4-heteroarilsulfonilo.

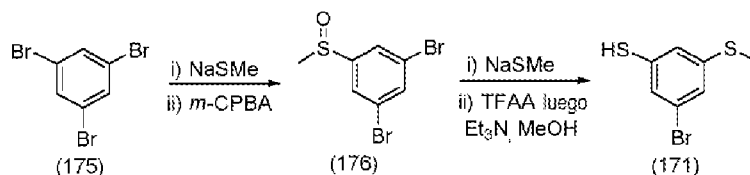
Esquema 41



Por ejemplo, se pueden obtener análogos de fórmula Va con sustituyentes R^7 alqueno, alquínilo, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo. *a través de* intermedio de bromuro (172, Esquema 41), que puede sintetizarse a partir de 5-bromotiofeno-2-carbonitrilo (25, Hal = Br) y tiofenoles convenientemente sustituidos, por ejemplo 3-bromo-5-(metiltio)benzenotiol (171) como se ilustra en el esquema 41. El átomo de bromo del intermedio (172) se puede sustituir convenientemente usando una variedad de procesos de acoplamiento catalizados por Pd(0). El grupo protector Boc del producto de acoplamiento cruzado (172) se

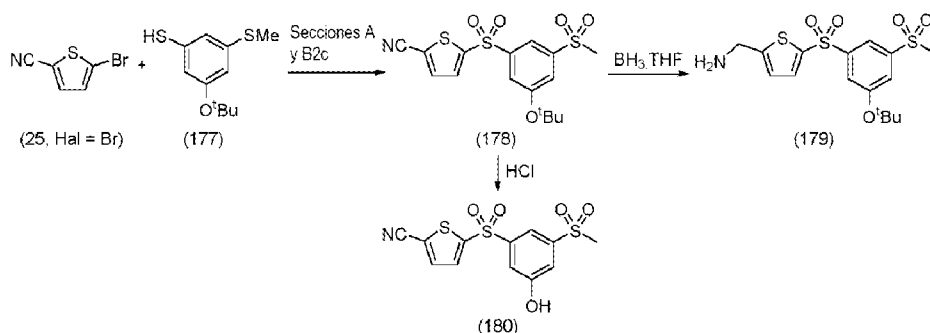
puede eliminar posteriormente mediante tratamiento con HCl para proporcionar análogos de 5-(1,3-bis-sulfonilaril) AMT con los sustituyentes deseados (174).

Esquema 42



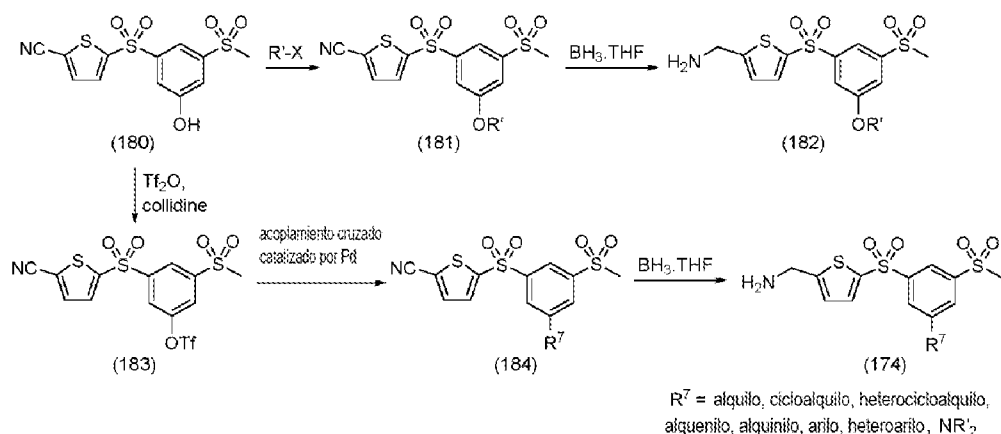
La síntesis de uno de los materiales de partida de tiofenol (163), por ejemplo 3-bromo-5-(metiltio)bencenotiol (171), a partir del 1,3,5-tribromobenceno (175) disponible comercialmente se describe en el Esquema 42. Uno de los tres grupos bromuro se puede sustituir con tiometóxido de sodio para producir el monosulfuro correspondiente, que se puede oxidar selectivamente a sulfóxido (176) usando un equivalente de *m*-CPBA. En este punto, uno de los dos bromuros restantes se puede sustituir convenientemente por tiolatos, por ejemplo tiometóxido de sodio, como se muestra en el Esquema 42. El producto sulfóxido-sulfuro correspondiente puede luego someterse a una reacción de tipo Pummerer empleando anhídrido trifluoroacético, trietilamina y metanol para producir 3-bromo-5-(metiltio)bencenotiol (171).

Esquema 43



En otro ejemplo, la síntesis de análogos de fórmula Va con sustituyentes alcoxi (R^7) se ilustra en el esquema 43. El *tert*-butil éter (178) se puede obtener a partir de 5-bromotiofen-2-carbonitrilo (25, Hal = Br) y tiofenol (177) mediante métodos descritos anteriormente. Se puede convertir directamente al *al análogo de tert-butoxi* AMT (179) usando $BH_3 \cdot THF$. Para permitir más sustituciones en el átomo de oxígeno, la fracción *tert*-butilo de (178) se puede eliminar mediante tratamiento con HCl, proporcionando fenol (180).

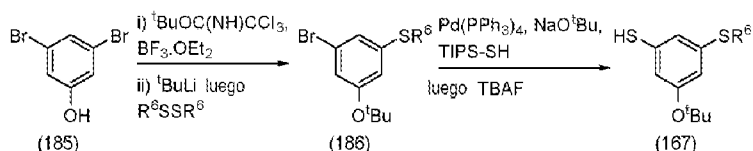
Esquema 44



El intermedio de fenol (180) se puede alquilar con haluros/sulfonatos de alquilo primarios y secundarios convenientemente sustituidos o tricloraacetimidato de alquilo terciario para proporcionar los éteres

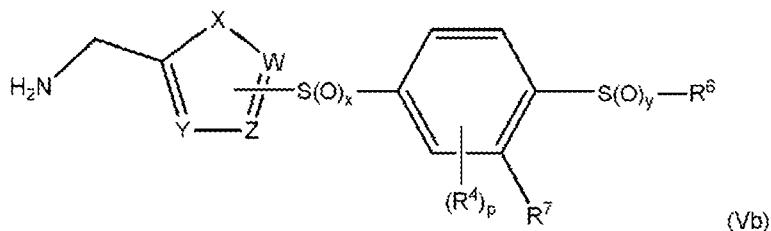
correspondientes (181), que tras la reducción usando $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ proporciona los análogos de AMT deseados (182) como se ilustra en el Esquema 44. Además, el grupo hidroxilo libre del fenol (180) se puede convertir en un grupo saliente, por ejemplo, un triflato (183), que se puede sustituir convenientemente usando una variedad de procesos de acoplamiento catalizados por Pd, por ejemplo con ácidos borónicos/boronatos de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o alquénilo (Suzuki) o sus estannatos equivalentes (Stille), cuprato de alquínilo (Sonogashira), aminas (Buchwald), etc. Los productos de acoplamiento cruzado (184) pueden reducirse posteriormente mediante $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ para proporcionar análogos de fórmula Va (174) donde R^7 es un sustituyente a base de carbono o nitrógeno.

Esquema 45



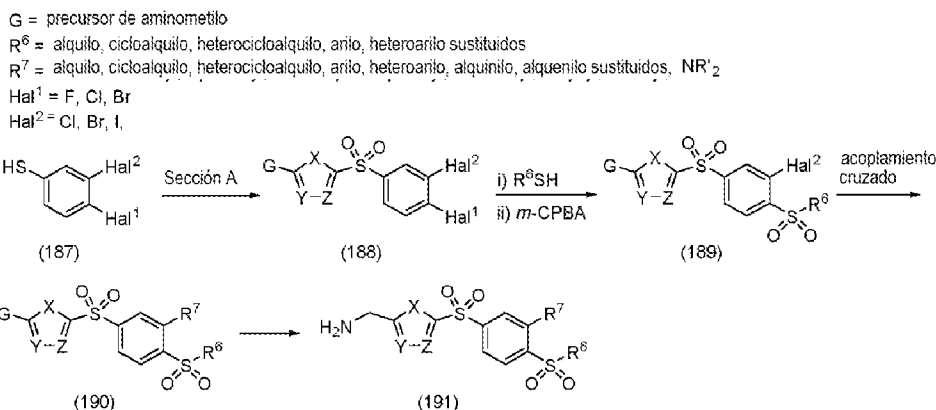
La síntesis de los componentes básicos del tiofenol (167) se ilustra en el Esquema 45. El 3,5-dibromofenol (184) disponible comercialmente se convierte primero en el correspondiente *terc*-éter butílico mediante tratamiento con *terc*-tricloroacetimidato de butilo ($\text{tBuOC}(\text{NH})\text{CCl}_3$) en presencia de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$. El intercambio de litio-bromo y posterior enfriamiento con un disulfuro convenientemente sustituido (R^6SSR^6), por ejemplo disulfuro de dimetilo ($\text{R}^6 = \text{Me}$), proporciona sulfuros (186). Luego, este puede sufrir un acoplamiento cruzado catalizado por Pd(0) con un precursor de tior, por ejemplo triisopropilsililtiol (TIPS-SH), para producir los sulfuros de sílilo esperados, que se tratan con TBAF para revelar los tiofenoles deseados (187).

Rutas sintéticas a compuestos de fórmula (Vb)



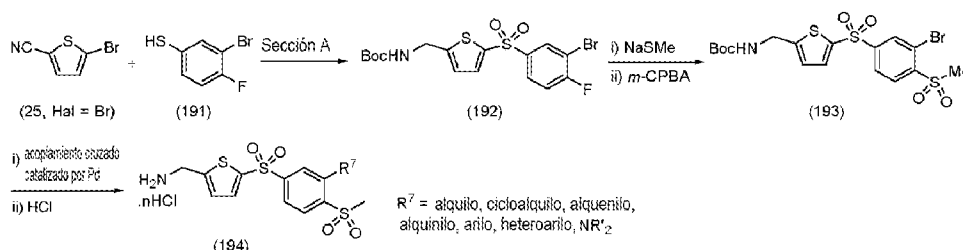
En general, los compuestos de fórmula (Vb) se pueden sintetizar mediante cualquiera de los métodos descritos anteriormente. Además, los compuestos de esta clase se pueden sintetizar mediante los intermedios de haluro (188, Esquema 46), que se pueden obtener mediante cualquiera de los métodos descritos anteriormente, por ejemplo a partir de la condensación de haluros de heteroarilo (5) y tioles convenientemente sustituidos (187). El Grupo G puede ser cualquier precursor adecuado de la fracción aminometilo, por ejemplo un hidrógeno, un nitrilo, un carbonilo, un metilo, un hidroximetilo protegido o un grupo aminometilo protegido.

Esquema 46



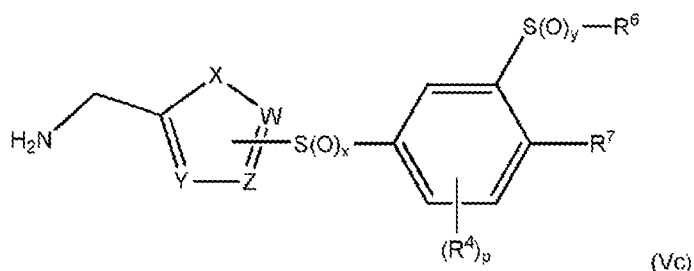
Como se ejemplifica en el Esquema 46, el grupo haluro (Hal^1 , preferiblemente F y Cl) *para a la fracción* sulfonilo en el intermedio sulfonilfenilo (188) puede sufrir una sustitución nucleófila selectiva con alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aril y heteroariltioles convenientemente sustituidos (R^6SH) para producir los correspondientes sulfuros, que posteriormente se pueden oxidar a sulfona (189) usando m-CPBA. El grupo haluro (Hal^2 , preferiblemente I, Br y Cl) de la sulfona (189) se pueden sustituir convenientemente con una variedad de sustituyentes arilo, heteroarilo, alquinilo, alquenilo y amino usando acoplamientos cruzados catalizados por metal, por ejemplo, acoplamiento de Suzuki que emplea ácidos borónicos/boronatos, acoplamiento de Stille que emplea estannatos, acoplamiento de Sonogashira que emplea cupratos de alquinilo, acoplamiento de Heck que emplea alquenos y acoplamiento de Buchwald que emplea aminas. Los productos acoplados (190) se pueden convertir en los análogos de aminometilheteroarilo deseados (191) mediante métodos descritos previamente. Todos los ejemplos descritos en esta sección se ilustran para compuestos de 2-aminometil-5-sulfonil-heteroarilo. Todos los métodos empleados son adecuados también para la síntesis de los compuestos regioisoméricos 2-aminometil-4-heteroarilsulfonilo.

Esquema 47



Un ejemplo de AMT se ilustra en el Esquema 47. El intermedio de fluorobenceno (192) se puede obtener a partir de 5-bromotiofeno-2-carbonitrilo (25, Hal = Br) y 3-bromo-4-fluorobencenotiol (191), ambos disponibles comercialmente, mediante métodos descritos anteriormente. La condensación con un tiolato (tiometóxido de sodio en este ejemplo) y la posterior oxidación del sulfuro proporcionan bis-sulfonilbromobenceno (193). El átomo de bromo del intermedio (193) se puede sustituir convenientemente usando una variedad de procesos de acoplamiento catalizados por Pd(0), por ejemplo con ácidos/boronatos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o alquenilborónicos (Suzuki) o los estannatos equivalentes (Stille), cuprato de alquinilo (Sonogashira), etc. así como aminas (Buchwald). El grupo protector Boc del producto de acoplamiento cruzado se puede eliminar posteriormente mediante tratamiento con HCl para proporcionar análogos de 5-(1,4-bis-sulfonilaril) AMT (194) con los sustituyentes R^7 deseados.

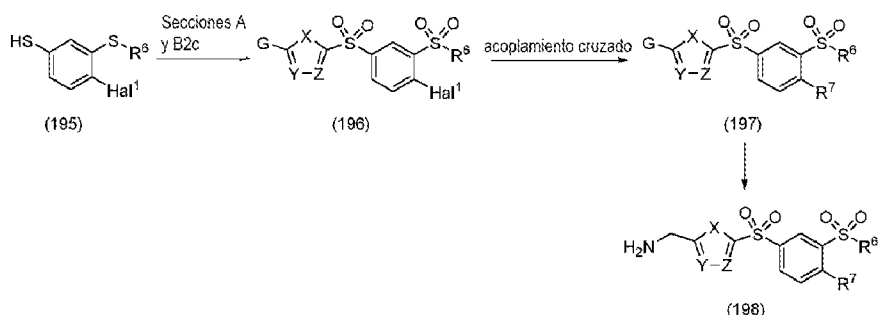
Rutas sintéticas a compuestos de fórmula (Vc)



En general, los compuestos de fórmula (Vc) se pueden sintetizar mediante los métodos descritos en la Sección A. Además, los compuestos de esta clase se pueden sintetizar mediante el intermedio haluro (196, Esquema 48), que se puede obtener mediante los métodos descritos previamente en la Sección A y B2c, por ejemplo mediante la condensación de haluros de heteroarilo (5) y tioles convenientemente sustituidos (195). El Grupo G puede ser cualquier precursor adecuado de la fracción aminometilo, por ejemplo un hidrógeno, un nitrilo, un carbonilo, un metilo, un hidroximetilo protegido o un grupo aminometilo protegido.

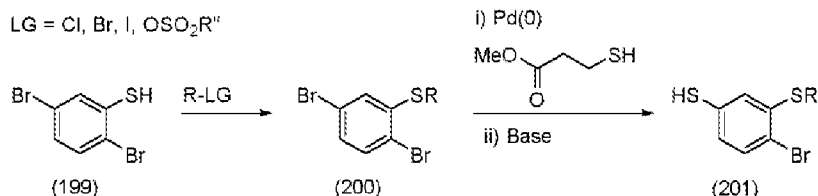
Esquema 48

G = precursor de aminometilo

 R^6 = alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo sustituidos R^7 = alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquinilo, alquenilo sustituidos, NR^2_2 Hal^1 = Cl, Br, I

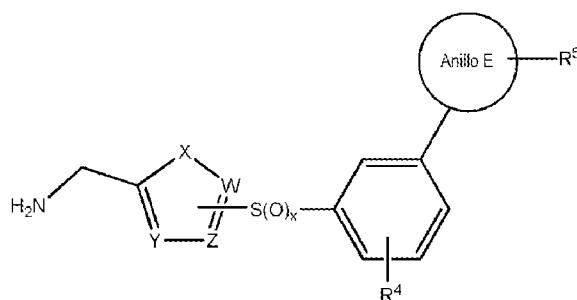
Como se ejemplifica en el Esquema 48, el grupo haluro (Hal^1) en el intermedio de bis-sulfonilfenilo (196) se puede sustituir convenientemente por una variedad de sustituyentes arilo, heteroarilo, alquinilo, alquenilo y amino utilizando acoplamientos cruzados catalizados por metal, por ejemplo, acoplamiento de Suzuki que emplea ácidos borónicos/boronatos, acoplamiento de Stille que emplea estannatos, acoplamiento de Sonogashira, que emplea cupratos de alquinilo, acoplamiento de Heck que emplea alquenos y acoplamiento de Buchwald o sustitución nucleofílica aromática directa que emplea aminas. Los productos acoplados (197) se pueden convertir en los análogos de amino metil heteroarilo deseados (198) mediante métodos específicos del Grupo G descritos previamente. Los métodos descritos anteriormente se ilustran para compuestos de 2-aminometil-5-sulfonil-heteroarilo, pero también son adecuados para la síntesis de los compuestos regioisoméricos de 2-aminometil-4-heteroaril-sulfonilo.

Esquema 49



En el esquema 49 se ilustra un ejemplo de la síntesis de bloques de construcción de tiofenol (201). El 2,5-dibromofenol (199) disponible comercialmente puede sufrir sustitución nucleofílica con una variedad de haluros o sulfonatos de alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo convenientemente sustituidos para producir tioéteres (200). El grupo *meta* bromuro puede sufrir un acoplamiento cruzado catalizado selectivamente por Pd(0) con 3-mercaptopropionato de metilo como se describe en la Sección A2a, que después del tratamiento con una base proporciona el componente básico de tiofenol deseado (201).

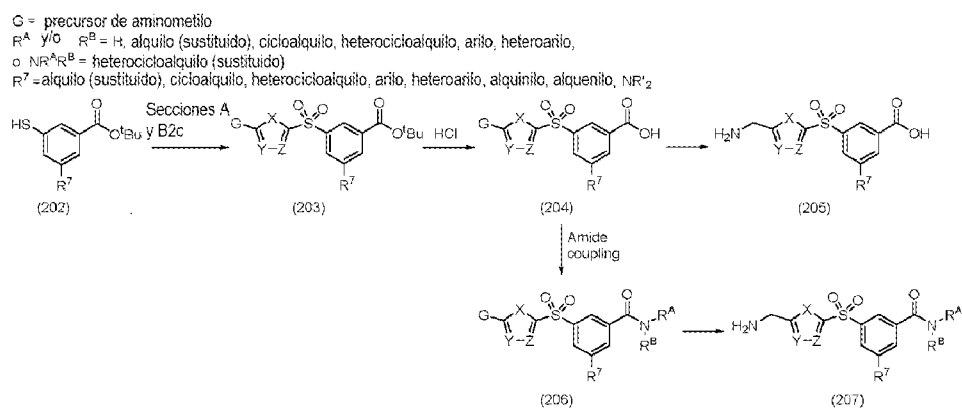
Rutas sintéticas a compuestos de fórmula (VI)



En general, los compuestos de fórmula (VI) se pueden sintetizar mediante métodos descritos en las Secciones A y B de los Métodos sintéticos generales. Además, los compuestos con ácido carboxílico (205) o carboxamida (207) se pueden sintetizar mediante el intermedio carboxilato de terc-butilo (203, Esquema 50), que se puede

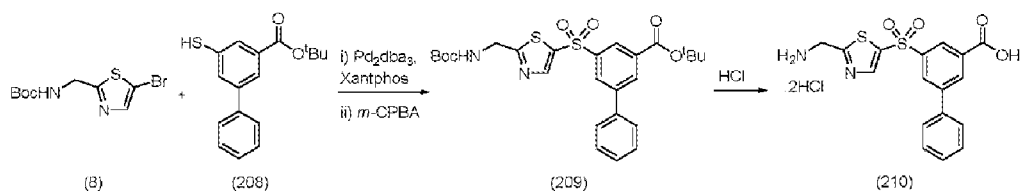
obtener mediante los métodos descritos anteriormente. El Grupo G puede ser cualquier precursor adecuado de la fracción aminometilo, por ejemplo un grupo hidrógeno, un nitrilo, un carbonilo, un metilo, un hidroximetilo protegido o un aminometilo protegido.

Esquema 50



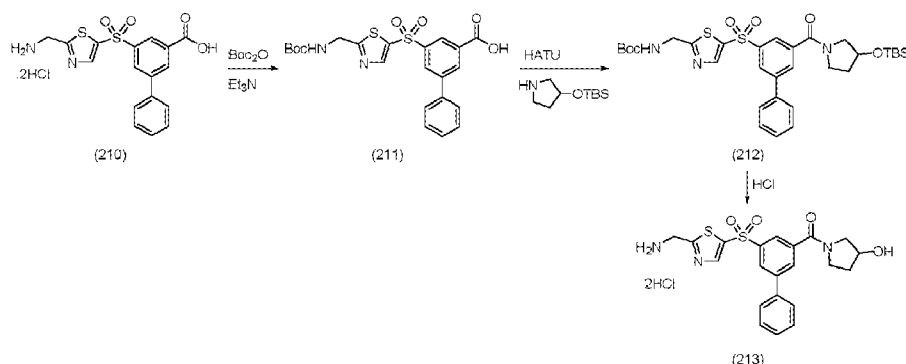
- 5 Como se ilustra en el Esquema 50, el grupo *tert*-butilo del intermedio (203) se puede eliminar mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo HCl, para proporcionar el ácido carboxílico correspondiente (204). El ácido carboxílico (204) se puede convertir en los análogos de aminometilheteroarilo deseados (205) mediante métodos descritos previamente. Alternativamente, el grupo carboxilo se puede condensar con una variedad de
- 10 aminas primarias y secundarias acíclicas convenientemente sustituidas para proporcionar las correspondientes amidas acíclicas (206; $NR^A R^B$ = acíclico), o con aminas cíclicas opcionalmente sustituidas para proporcionar las correspondientes amidas cíclicas (206; $NR^A R^B$ = cíclico). Los intermedios de amida (206) se pueden convertir en los análogos de aminometilheteroarilo deseados (207) mediante métodos descritos previamente.

Esquema 51



- 15 Por ejemplo, el intermedio de éster *tert*-butilico (209) se puede sintetizar a partir de ((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamatato de *tert*-butilo (8) y 5-mercapto-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de *tert*-butilo (208) mediante un acoplamiento cruzado catalizado por Pd seguido de oxidación con *m*-CPBA del sulfuro resultante (Esquema 51) como se describió anteriormente. En este ejemplo, tanto el grupo protector Boc para la funcionalidad amino como el éster *tert*-butilico se escinden concomitantemente mediante tratamiento con HCl para proporcionar el análogo de carboxilaminometiltiazol (210).

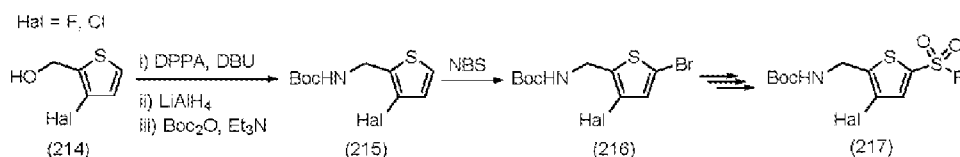
Esquema 52



El grupo amino del análogo (210) se puede proteger selectivamente con 1 equivalente de Boc₂O para producir el intermedio de ácido carboxílico (211), como se ilustra en el Esquema 52. El grupo carboxilo puede sufrir un acoplamiento de amida mediado por agentes de acoplamiento comunes, por ejemplo HATU, con una variedad de aminas convenientemente sustituidas, en este ejemplo 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina, para dar la amida (212). Tanto el grupo protector Boc como el TBS pueden eliminarse mediante tratamiento con HCl para proporcionar el análogo de amidoaminometiltiazol deseado (213).

Síntesis de 2-halotiofenos

Esquema 53



En el Esquema 53 se demuestra un ejemplo de análogos de AMT de Fórmula (I) (Y = C-Hal). El (3-fluorotiofen-2-il)metanol (214, Y = CF) se puede convertir en el intermedio de bromotiofeno (216) en pasos sencillos. El tratamiento del alcohol (214) con azida de difenilfosforilo (DPPA) conduce a 2-(azidometil)-3-fluorotiofeno, que puede sufrir una reducción posterior con azida utilizando LiAlH₄ y protección Boc para permitirse el acceso al carbamato (215). La bromación selectiva utilizando NBS conduce a bromotiofeno (216), que puede convertirse en los análogos de AMT deseados mediante los métodos descritos anteriormente.

En la sección de Ejemplos se proporciona más información sobre la preparación de los compuestos de la invención. Los esquemas de reacción generales y los métodos específicos descritos en los Ejemplos forman un aspecto adicional de la invención.

El compuesto resultante de la invención de los procesos definidos anteriormente se puede aislar y purificar usando técnicas bien conocidas en la técnica.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma monocristalina o en una mezcla de formas cristalinas o pueden ser amorfos. Así, los compuestos de la invención destinados al uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de tapones sólidos, polvos o películas mediante métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Para este fin se puede utilizar secado por microondas o radiofrecuencia.

Los procesos definidos en el presente documento pueden comprender además la etapa de someter el compuesto de la invención a un intercambio de sal, particularmente en situaciones en las que el compuesto de la invención se forma como una mezcla de diferentes formas de sal. El intercambio de sal comprende adecuadamente inmovilizar el compuesto de la invención sobre un soporte sólido o resina adecuado y eluir los compuestos con un ácido apropiado para producir una única sal del compuesto de la invención.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la invención que se puede obtener mediante cualquiera de los procesos definidos en el presente documento.

Algunos de los intermedios descritos en los esquemas de reacción anteriores y en los ejemplos del presente documento son nuevos. Estos nuevos intermedios, o una sal de los mismos, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, forman un aspecto adicional de la invención.

Composiciones farmacéuticas

- 5 Según otro aspecto, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen, por ejemplo, en "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

15 Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como tabletas, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución acuosa u oleosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal).

20 Las composiciones de la invención pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales utilizando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. Así, las composiciones destinadas al uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes.

25 Una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención para uso en la terapia de una afección es una cantidad suficiente para aliviar sintomáticamente en un animal de sangre caliente, particularmente un ser humano, los síntomas de la afección o para retardar la progresión de la afección.

30 La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una única forma de dosificación variará necesariamente dependiendo del huésped tratado y de la vía particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a seres humanos contendrá generalmente, por ejemplo, de 0.5 mg a 0.5 g de agente activo (más adecuadamente de 0.5 a 100 mg, por ejemplo de 1 a 30 mg) compuesta con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que puede variar desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 98 por ciento en peso de la composición total.

El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la invención variará naturalmente según la naturaleza y gravedad de las afecciones, la edad y sexo del animal o paciente y la vía de administración, según principios bien conocidos de medicina.

35 Al usar un compuesto de la invención con fines terapéuticos o profilácticos, generalmente se administrará de modo que se administre una dosis diaria en el rango, por ejemplo, una dosis diaria seleccionada de 0.1 mg/kg a 100 mg/kg, 1 mg/kg a 75 mg/kg, 1 mg/kg a 50 mg/kg, 1 mg/kg a 20 mg/kg o 5 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal, administrados si es necesario en dosis divididas. En general, se administrarán dosis más bajas cuando se emplee una vía parenteral. Así, por ejemplo, para administración intravenosa o intraperitoneal, generalmente se usará una dosis en el rango, por ejemplo, de 0,1 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal. De manera similar, para la administración por inhalación, se usará una dosis en el rango, por ejemplo, de 0,05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. De manera adecuada, el compuesto de la invención se administra por vía oral, por ejemplo en forma de tableta o cápsula. La dosis diaria administrada por vía oral puede ser, por ejemplo, una dosis diaria total seleccionada de 1 mg a 1000 mg, 5 mg a 1000 mg, 10 mg a 750 mg o 25 mg a 500 mg. Típicamente, las formas de dosificación unitaria contendrán aproximadamente de 0.5 mg a 0.5 g de un compuesto de esta invención.

Usos y aplicaciones terapéuticas

Según otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como medicamento.

- 50 Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección médica mediada por LOX.

A menos que se indique lo contrario, la referencia al tratamiento de una enfermedad o afección médica mediada por LOX pretende abarcar enfermedades o afecciones médicas mediadas por uno cualquiera de LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 o LOXL4.

En las siguientes secciones de la solicitud se hace referencia a un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de ciertas enfermedades o afecciones. Debe entenderse que cualquier referencia en el presente documento a un compuesto para un uso particular también pretende ser una referencia a (i) el uso del compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de esa enfermedad o condición; y (ii) un método para tratar la enfermedad o afección en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La enfermedad o afección médica mediada por LOX puede ser cualquiera de las enfermedades o afecciones médicas enumeradas en esta solicitud.

Como se analizó en los antecedentes de la invención, el papel de la familia LOX puede tener funciones distintas en enfermedades como el cáncer. Por consiguiente, la inhibición selectiva de una LOX puede resultar ventajosa. En una realización, se proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la inhibición selectiva de LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 o LOXL4. En otras realizaciones puede resultar ventajoso inhibir dos o más miembros de la familia LOX. Por consiguiente, en otra realización se proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la inhibición de dos o más miembros de la familia LOX seleccionados de LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 o LOXL4.

Enfermedades proliferativas

Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa. La enfermedad proliferativa puede ser maligna o no maligna.

Como se menciona en los antecedentes de la invención, LOX desempeña un papel crítico en el cáncer primario y la metástasis. A continuación se describe la evidencia que respalda este papel de LOX en el crecimiento y la metástasis del tumor primario.

Los estudios han demostrado que la LOX juega un papel fundamental en el crecimiento de tumores primarios en el cáncer colorrectal y de pulmón (Gao, Xiao et al. 2010, Baker, Cox et al. 2011) y glioblastoma (Mammoto, Jiang et al. 2013). Se diseñaron células PDAC KRAS^{mut}/p53^{wt} (que expresan endógenamente niveles bajos de LOX) para expresar niveles altos de LOX humana. En modelos murinos de aloinjerto que utilizan estas células, el crecimiento del tumor primario aumenta significativamente (Miller, Morton et al. 2015). La actividad lisil oxidasa participa en el crecimiento del tumor primario en un modelo de ratón transgénico de adenocarcinoma ductal pancreático agresivo (PDAC) al impactar directamente la estabilidad de la senescencia (Wiel, Augert et al. 2013).

La expresión de LOX está elevada en más del 70 % de los pacientes con cáncer de mama con enfermedad de receptor de estrógeno negativo, en el 80 % de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, en el 33 % de los carcinomas colorrectales primarios (CRC) y en el 48 % de los tejidos metastásicos de pacientes con CRC. (Baker, Cox et al. 2011), y en pacientes cirróticos con HCC con antecedentes de alcoholismo (Huang, Ho et al. 2013). LOX también se sobreexpresa en el adenocarcinoma de pulmón (Wilgus, Borczuk et al. 2011), cáncer de pulmón con mutación LKB1 (Gao, Xiao et al. 2010), adenocarcinoma de próstata agresivo (Stewart, Gray et al. 2008), melanoma uveal (Abourbih, Di Cesare et al. 2010), carcinoma escamoso oral y orofaríngeo (Albinger-Hegyí, Stoeckli et al. 2010), cáncer de tiroides (Boufraqueh, Nilubol et al. 2015), neoplasias mieloproliferativas, especialmente mielofibrosis (Papadantonakis, Matsuura et al. 2012, Tadmor, Bejar et al. 2013) and pancreatic cancer (Sansom 2012, Miller, Morton et al. 2015).

Lisil-oxidasa tipo 2 (LOXL2) y cáncer

LOXL2 es otro miembro de la familia LOX que participa en el entrecruzamiento de colágenos extracelulares y elastina (Vadasz, Kessler et al. 2005) (Kim, Kim et al. 2010). Además de la región C-terminal conservada, la proteína LOXL2 tiene regiones ricas en cisteína del receptor eliminador que se encuentran comúnmente en los receptores de la superficie celular y las moléculas de adhesión, así como un dominio similar al receptor de citoquinas.

Se ha encontrado que la expresión de LOXL2 está sobreexpresada en carcinomas de mama, gástrico, colon, esófago, cabeza y cuello, pulmón y laringe, como se revisó en Barker et al (Barker, Cox et al. 2012) y en carcinoma de células renales (Hase, Jingushi et al. 2014) (Nishikawa, Chiyomaru et al. 2015). La expresión alta de LOXL2 se ha asociado con un mal pronóstico en pacientes con carcinoma de células escamosas, cáncer de laringe, esófago y de mama, aumento de metástasis en el cáncer de colon y de mama, así como resistencia a los medicamentos en las células de cáncer de páncreas - revisado en Barker et al (Barker, Cox et al. 2012). Además, se ha demostrado que la sobreexpresión de LOXL2 aumenta la invasividad de células de cáncer de mama que de otro modo no serían invasivas (Akiri, Sabo et al. 2003). Además, LOXL2 y LOXL4 son necesarios para la formación de nichos metastásicos en un modelo de ratón ortotópico de mama (Wong et al, 2011). La

expresión de LOXL2 se asocia con metástasis en los ganglios linfáticos, grados histológicos y mal pronóstico en el colangiocarcinoma, y la eliminación de LOXL2 reduce la invasión y la metástasis (Xu, Li et al. 2014). La metástasis del HCC se basa en LOXL2, que se sobreexpresa en tejidos tumorales y sueros de pacientes con HCC (Wong, Tse et al. 2014).

- 5 La transcripción de LOXL2 está regulada por HIF-1 y se ha demostrado que la sobreexpresión de LOXL2 en hipoxia subregula la E-cadherina, lo que conduce a una transición epitelial a mesenquimatoso (EMT) (Schietke, Warnecke et al. 2010) que es un paso clave en la progresión, invasión y metástasis del tumor. Esto está de acuerdo con otros informes en los que se demostró que LOXL2 estaba involucrado tanto en la EMT como en la progresión tumoral en carcinomas de células escamosas y fusiformes murinos (Fong, Dietzsch et al. 2007) (Moreno-Bueno, Salvador et al. 2011). La expresión de LOXL2 se asocia positivamente en el CRC (Offenberg, Brunner et al. 2008). LOXL2 también se ha relacionado con la activación de la vía Src quinasa/quinasa de adhesión focal (Src/FAK), y esta parece ser la vía principal por la que LOXL2 secretado induce la invasión y metástasis de células tumorales gástricas (Peng, Ran et al. 2009).

- 15 Varios informes describen un papel epigenético intracelular de LOXL2 en la regulación transcripcional, ya sea indirectamente a través de la estabilización del factor de transcripción esencial de EMT Snail1 (Peinado, Del Carmen Iglesias-de la Cruz et al. 2005), o directamente mediante oxidación de la histona H3 trimetilada (Herranz, Dave et al. 2012) (Millanes-Romero, Herranz et al. 2013). En ciertos cánceres, como el carcinoma de mama de tipo basal y el carcinoma de células escamosas de laringe, la expresión perinuclear de LOXL2 es un marcador de agresividad tumoral y de mal pronóstico (Moreno-Bueno, Salvador et al. 2011) (Peinado, Moreno-Bueno et al. 2008).

- Barry-Hamilton et al. informaron que el tratamiento con anticuerpos LOXL2 reduce significativamente las metástasis óseas por inyección intracardíaca de células de carcinoma de mama (Barry-Hamilton, Spangler et al. 2010). Además, Barker et al han proporcionado evidencia preclínica de que la inhibición de LOXL2 es altamente efectiva contra metástasis espontáneas en pulmón, hígado y hueso de células de carcinoma mamario (Barker, Chang et al. 2011). Por tanto, LOXL2 también representa un objetivo terapéutico prometedor para el tratamiento del cáncer primario y metastásico.

Como se menciona en los Antecedentes de la Invención, se cree que aunque LOX y LOXL2 están implicados en procesos extracelulares similares, parece que tienen funciones distintas.

- 30 Otros miembros de la familia LOX, LOXL1, LOXL3 y LOXL3 también están implicados en afecciones proliferativas, incluido el cáncer (ver Antecedentes de la invención).

Por consiguiente, en una realización se proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un cáncer. En una realización, el cáncer no es metastásico. Por consiguiente, el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en el tratamiento de un tumor primario en un sujeto.

- 35 El papel de LOX en la metástasis del cáncer

- La expresión elevada de LOX se asocia con metástasis y disminución de la supervivencia del paciente (Baker, Cox et al. 2011, Wilgus, Borczuk et al. 2011) El aumento de la expresión de LOX se asocia con el grado de la enfermedad, el aumento de las metástasis a distancia y la menor supervivencia general en pacientes con cáncer de mama con tumores negativos para el receptor de estrógeno (ER) (Erler, Bennewith et al. 2006), en pacientes con cáncer de cabeza y cuello (Albinger-Hegyí, Stoeckli et al. 2010, Toustrup, Sorensen et al. 2011), cáncer gástrico (Kasashima, Yashiro et al. 2015), carcinoma hepatocelular (Zhu, Huang et al. 2015), cáncer de pulmón de células no pequeñas (Liu, Ping et al. 2014) y astrocitomas (da Silva, Uno et al. 2015). La expresión de LOX es un determinante de la mala supervivencia en el cáncer de páncreas (Miller, Morton et al. 2015). La inhibición de LOX elimina la metástasis en ratones con cáncer de mama humano cultivado ortotópicamente (Erler, Bennewith et al. 2006) e inhibe la angiogénesis tumoral en un modelo de cáncer colorrectal humano (Baker, Bird et al. 2013).

- Un anticuerpo policlonal que se generó contra LOX y que demostró inhibir su actividad enzimática fue capaz de bloquear la diseminación metastásica de células tumorales a los pulmones e hígados de ratones receptores en un modelo ortotópico de cáncer de mama humano metastásico (Erler et al, 2006). La supresión de la expresión de LOX utilizando ARNsh bloquea la propagación metastásica de las células de cáncer de mama y BAPN, el inhibidor no selectivo de molécula pequeña de LOX, puede bloquear el crecimiento tumoral metastásico de estas células en ratones (Erler et al, 2006). Además, la inhibición de la LOX secretada por el tumor mediante genes (ARNsh), anticuerpos (Ab) o el inhibidor irreversible no selectivo de molécula pequeña BAPN, redujo significativamente la invasión y metástasis de tumores de mama humanos ortotópicos o células circulantes de cáncer de mama humano ((Bondareva, Downey et al. 2009, Erler, Bennewith et al. 2009, Levental, Yu et al. 2009), CRC (Baker, Cox et al. 2011), HCC (Huang, Ho et al. 2013), adenocarcinoma de pulmón con mutación LKB1 (Gao, Xiao et al. 2010), cáncer anaplásico de tiroides (Boufraqech, Nilubol et al. 2015) y PDAC en ratones (Sansom 2012). La alta expresión de LOX en tumores primarios de mama conduce

a la formación de lesiones osteolíticas; El silenciamiento o la inhibición de la actividad de LOX anula las metástasis óseas provocadas por tumores (Cox, Rumney et al. 2015).

Los miembros de la familia LOX (especialmente LOX y LOXL2) desempeñan un papel crítico en la propagación metastásica de las células cancerosas (Erler, Bennewith et al. 2006, Bondareva, Downey et al. 2009, Erler, Bennewith et al. 2009, Levental, Yu et al. 2009, Gao, Xiao et al. 2010). En respuesta a la hipoxia (una condición que ocurre debido al suministro sanguíneo inadecuado cuando los tumores sólidos exceden aproximadamente 1 cm³ de tamaño), las células cancerosas producen y secretan LOX en la circulación (Erler, Bennewith et al. 2009).

LOX regula la invasión de células cancerosas *in vitro*. Por lo tanto, las células cancerosas que expresan altos niveles de LOX muestran una mayor capacidad para invadir matrices 3D de colágeno I y Matrigel (Kirschmann, Seftor et al. 2002) (Erler, Bennewith et al. 2006). Además, la sobreexpresión experimental de LOX mejora la invasión de las células cancerosas, mientras que la eliminación genética de LOX mediante el uso de ARN de interferencia (ARNi; con ARN en horquilla corta [ARNsh] o ARN de interferencia pequeño [ARNip]) o tecnología antisentido inhibe la actividad invasiva *in vitro* de las células cancerosas (Kirschmann, Seftor et al. 2002) (Erler, Bennewith et al. 2006). De manera similar, una molécula pequeña no selectiva inhibidora de LOX, el beta-aminopropionitrilo (BAPN), también bloquea la actividad de invasión *in vitro* de varias líneas celulares de cáncer humano (Kirschmann, Seftor et al. 2002) (Erler, Bennewith et al. 2006). LOX mejora la invasión y migración inducida por hipoxia en células de cáncer de cuello uterino mediada por EMT que puede ser inhibida por BAPN (Yang, Li et al. 2013). Estos estudios implican a LOX en el comportamiento invasivo de las células cancerosas.

Una de las funciones críticas de LOX parece ser actuar de forma remota para precondicionar el nicho en futuros sitios de metástasis. La metástasis de las células tumorales se ve facilitada por estos "nichos premetastásicos" formados en los órganos de destino mediante la invasión de células dendríticas derivadas de la médula ósea (BMDC). Esta actividad de "construcción de nidos" se inicia cuando la LOX se deposita en sitios discretos del órgano objetivo (Erler, Bennewith et al. 2009). Los estudios han demostrado que el reclutamiento de células derivadas de la médula ósea es un paso esencial en el acondicionamiento de nichos y la propagación metastásica del cáncer (Kaplan et al. 2005). Este mecanismo subraya la importancia de la LOX para la actividad invasiva de las células cancerosas y para las primeras etapas de la metástasis, cuando las células cancerosas migran por primera vez fuera del tumor primario. Se ha demostrado que las BMDC y la LOX se colocan en el tejido metastásico humano, y la inhibición de la LOX puede prevenir el reclutamiento y la metástasis de las BMDC en modelos de metástasis de cáncer de mama (Erler, Bennewith et al. 2009).

Además de sus funciones en las primeras fases de la metástasis, existe evidencia de que la LOX es necesaria para mantener el crecimiento de las células cancerosas una vez que llegan a los nuevos sitios metastásicos porque la inhibición de la LOX provoca la regresión de estas lesiones, incluso después del desarrollo de enfermedad metastásica (Erler, Bennewith et al. 2006) (Erler, Bennewith et al. 2009) (Bondareva, Downey et al. 2009). Se demostró que aunque el agotamiento de LOX no afecta la proliferación de células tumorales en plástico, suprime su crecimiento en matrices de membrana basal recombinante (Matrigel) (Erler, Bennewith et al. 2006). Además, las células cancerosas no colonizan los pulmones de manera eficiente cuando el ARNsh inhibe la LOX (Erler et al. 2006) y se encontró que los tumores de pulmón metastásicos regresan cuando los ratones son tratados con anticuerpos neutralizantes de LOX (Erler, Bennewith et al. 2006). En particular, la colonización del pulmón por células de cáncer de mama humano mejoró cuando las células se inyectaron conjuntamente con medio condicionado de células que expresaban LOX, pero esto se bloqueó si los ratones fueron tratados con medio condicionado en presencia de BAPN o un anticuerpo LOX. (Erler, Bennewith et al. 2009). Estos hallazgos demuestran la necesidad de que la LOX secretada por el tumor mantenga el crecimiento metastásico.

LOX es esencial para la fosforilación de la quinasa de adhesión focal (FAK) corriente abajo de la señalización de las integrinas (Erler, Bennewith et al. 2006). FAK es una tirosina quinasa que interactúa con varias moléculas de señalización y es fundamental para la supervivencia celular (van Nimwegen y van de Water 2007). El entrecruzamiento de colágeno mediado por LOX da como resultado una mayor rigidez del tejido y la activación de la señalización FAK/SRC en modelos *in vitro* e *in vivo* de CRC. Las células que expresan altos niveles de LOX enzimáticamente activa tienen una mayor capacidad para proliferar, invadir y metastatizar. Por lo tanto, LOX tiene funciones tanto dependientes de las células como autónomas de las células en el crecimiento del tumor metastásico en varios niveles: mejora la capacidad de las células cancerosas para invadir localmente, posiblemente mejorando la migración fuera del sitio primario; condiciona los futuros sitios metastásicos en preparación para la llegada de las BMDC y luego de las células tumorales; apoya la supervivencia/proliferación de las células cancerosas una vez que colonizan el nicho.

Por consiguiente, el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en el tratamiento del cáncer metastásico en un sujeto.

En otra realización de la invención se proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que puede usarse como inhibidor de la motilidad de las células tumorales. En otra realización, el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse

como inhibidor de la diseminación e invasividad de células cancerosas de mamíferos que conducen a la inhibición del crecimiento de tumores metastásicos. En particular, un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse como agente antiinvasivo para su uso en la contención y/o tratamiento de enfermedades de tumores sólidos. En otra realización, un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en la prevención o inhibición de la metástasis del cáncer.

Familia LOX, fibroblastos y estroma.

Los fibroblastos asociados al cáncer son reclutados por células cancerosas a través de diversos factores de crecimiento y citoquinas y forman un microambiente miofibroblástico que promueve el crecimiento, la supervivencia, la invasión local y la metástasis del cáncer (Karagiannis, Poutahidis et al. 2012). La presencia persistente de miofibroblastos en el cáncer contribuye a la desmoplasia, un tipo de fibrosis específico del cáncer. La desmoplasia y el aumento de la fibrosis se han asociado con la progresión de varios cánceres como el de mama, páncreas, colorrectal, gástrico y hepatocelular (Barker, Cox et al. 2012). Se ha encontrado que la expresión de los miembros de la familia de la lisil oxidasa, ya sea secretada por células cancerosas o por fibroblastos activados, está asociada con la ECM tumoral, el estroma tumoral o la vasculatura asociada a tumores de varios cánceres, como el colorrectal, pancreático, de mama, laríngeo, endometrial, testicular y hepatocelular, renal (revisado en Barker et al (Barker, Cox et al. 2012)), cáncer gástrico (Kasashima, Yashiro et al. 2014), y estar involucrado en su progresión y metástasis (Akiri, Sabo et al. 2003, Barry-Hamilton, Spangler et al. 2010, Barker, Bird et al. 2013) (Pickup, Iaklai et al. 2013). La expresión de LOXL4 aumenta en los tejidos estromales de los tumores odontogénicos queratoquísticos (KCOT) y en los fibroblastos estromales primarios de KCOT (Jiang, Sima et al. 2014)

En una realización, se proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la desmoplasia.

Como se analiza en el presente documento, el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en el tratamiento de un cáncer, que puede ser no metastásico o metastásico y que puede ser un tumor sólido o un cáncer hematológico ("líquido") seleccionado de, por ejemplo:

(1) Carcinoma, incluidos, por ejemplo, tumores derivados de epitelios escamosos estratificados (carcinomas de células escamosas) y tumores que surgen dentro de órganos o glándulas (adenocarcinomas). Los ejemplos incluyen mama, colon, pulmón, próstata, ovario, carcinoma de esófago (incluidos, pero no limitados a, adenocarcinoma de esófago y carcinoma de células escamosas), carcinoma de mama de tipo basal, carcinoma de células basales (una forma de cáncer de piel), carcinoma de células escamosas (varios tejidos), carcinoma de cabeza y cuello (incluidos, pero no limitados a, carcinomas de células escamosas), carcinoma de estómago (incluido, pero no limitado a, adenocarcinoma de estómago, tumor del estroma gastrointestinal), carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma de vejiga (incluido carcinoma de células transicionales (una neoplasia maligna de la vejiga)), carcinoma broncogénico, carcinoma colorrectal (incluidos, pero no limitados a, carcinoma de colon y carcinoma rectal), carcinoma anal, carcinoma gástrico, carcinoma de pulmón (incluidos, pero no limitados a, carcinoma de células pequeñas y carcinoma de células no pequeñas de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células grandes, carcinoma bronquioloalveolar y mesotelioma), tumores neuroendocrinos (incluidos, pero no limitados a, carcinoides del tracto gastrointestinal, mama y otros órganos), carcinoma adrenocortical, carcinoma de tiroides, carcinoma de páncreas (incluidos, pero no limitados a, adenocarcinoma ductal de páncreas, adenocarcinoma de páncreas, carcinoma de células acinares, neoplasia mucinosa papilar intraductal con carcinoma invasivo, neoplasia quística mucinosa con carcinoma invasivo, carcinoma de células de los islotes y tumores neuroendocrinos), carcinoma de mama (incluidos, pero no limitados a, carcinoma ductal, carcinoma lobulillar, cáncer de mama inflamatorio, carcinoma de células claras, carcinoma mucinoso), carcinoma de ovario (incluido, pero no limitado a, carcinoma epitelial de ovario o tumor epitelial-estroma de superficie, incluido tumor seroso, endometriode tumoral y cistadenocarcinoma mucinoso, tumor del estroma del cordón sexual), carcinoma de hígado y vías biliares (incluidos, pero no limitados a, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma y hemangioma), carcinoma de próstata, adenocarcinoma, tumores cerebrales (incluidos, pero no limitados a, glioma, glioblastoma y meduloblastoma), tumores de células germinales, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinoma papilar, cistadenocarcinoma, carcinoma de riñón (incluidos, pero no limitados a, carcinoma de células renales, carcinoma de células claras y tumor de Wilm), carcinoma medular, carcinoma ductal *in situ* o carcinoma de vías biliares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, carcinoma cervical, carcinoma uterino (incluidos, pero no limitados a, adenocarcinoma de endometrio, carcinoma seroso papilar uterino, carcinoma uterino de células claras, sarcomas y leiomiomas uterinos, carcinoma mulleriano mixto tumores), carcinoma testicular, carcinoma osteogénico, carcinoma epitelial, carcinoma sarcomatoide, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma laríngeo; carcinoma escamoso oral y orofaríngeo;

(2) Sarcomas, incluidos: osteosarcoma y sarcoma osteogénico (hueso); condrosarcoma (cartílago); leiomiomasarcoma (músculo liso); rabdomiosarcoma (músculo esquelético); sarcoma mesotelial y mesotelioma (revestimiento membranoso de las cavidades corporales); fibrosarcoma (tejido fibroso); angiosarcoma y

hemangioendotelioma (vasos sanguíneos); liposarcoma (tejido adiposo); glioma y astrocitoma (tejido conectivo neurogénico que se encuentra en el cerebro); mixosarcoma (tejido conectivo embrionario primitivo); cordoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, sarcoma de Ewing, tumor mesodérmico mesenquimatoso y mixto (tipos mixtos de tejido conectivo) y otros sarcomas de tejido blando;

- 5 (3) Mieloma y mieloma múltiple;
- (4) Tumores hematopoyéticos, incluidos: leucemia mielógena y granulocítica (malignidad de las series de glóbulos blancos mieloides y granulocíticos); leucemia linfática, linfocítica y linfoblástica (malignidad de las series de células sanguíneas linfoides y linfocíticas); policitemia vera y eritemia (malignidad de diversos productos de células sanguíneas, pero con predominio de glóbulos rojos); mielofibrosis.
- 10 (5) Linfomas, que incluyen: Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin;
- (6) Tumores sólidos del sistema nervioso, incluidos meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, neuroblastoma y schwannoma;
- (7) Melanoma, melanoma uveal y retinoblastoma; y
- 15 (8) Tipos mixtos, incluidos, por ejemplo, carcinoma adenoescamoso, tumor mesodérmico mixto, carcinosarcoma o teratocarcinoma.

En una realización particular, un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en el tratamiento de un cáncer seleccionado entre cáncer de páncreas, colorrectal, de mama y de pulmón.

- 20 Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la invención, puede usarse en el tratamiento de una enfermedad proliferativa benigna. La enfermedad benigna puede ser un tumor benigno, por ejemplo hemangiomas, adenoma hepatocelular, hemangioma cavernoso, hiperplasia nodular focal, neuromas acústicos, neurofibroma, adenoma de vías biliares, cistoma de vías biliares, fibroma, lipomas, leiomiomas, mesoteliomas, teratomas, mixomas, hiperplasia regenerativa nodular, tracomias,
- 25 granulomas piógenos, lunares, fibromas uterinos, adenomas de tiroides, adenomas adrenocorticales o adenomas hipofisarios. La condición benigna puede ser endometriosis o un tumor odontogénico queratoquístico.

Enfermedades fibróticas

- 30 Como se analiza en los Antecedentes de la invención, LOX y LOXL están implicados en enfermedades fibróticas. Por consiguiente, un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse en el tratamiento de un trastorno fibrótico. El trastorno fibrótico puede ser un trastorno caracterizado por un exceso de fibrosis, por ejemplo, un exceso de tejido conectivo fibroso en un tejido u órgano, por ejemplo, desencadenado por un proceso reparador o reactivo, por ejemplo, en respuesta a una lesión (por ejemplo, cicatrización, curación) o exceso de tejido fibrótico que surge de una sola línea celular (por
- 35 ejemplo, fibroma).

LOX ha sido implicada en la patogénesis de la fibrosis renal y su inhibición con el alivio de los síntomas (Di Donato, Ghiggeri et al. 1997, Haase 2009, Chen, Lin et al. 2015). La hiperuricemia produce hipertensión, enfermedad vascular intrarrenal y lesión renal y se asocia con una mayor expresión de lisil oxidasa (LOX) y fibronectina en los riñones (Yang, Wang et al. 2010).

- 40 Se ha demostrado una participación similar de LOX o LOXL2 en la patología de la enfermedad y la reducción de los síntomas en la fibrosis pulmonar (Barry-Hamilton, Spangler et al. 2010) (Haase 2009, Cox, Bird et al. 2013, Chien, Richards et al. 2014).

- LOX y LOXL2 están implicados en la fibrosis hepática (Kagan 1994, Marshall y Smith 2011) (Ricard-Blum, Bresson-Hadni et al. 1996) (Smith y Van Vlasselaer 2011) (Georges, Hui et al. 2007), cirrosis hepática (la última
- 45 etapa de la fibrosis hepática) (Kagan 1994) y enfermedades relacionadas como la enfermedad de Wilson y la cirrosis biliar primaria (Vadasz, Kessler et al. 2005). Simtuzumab (GS-6624; AB-0024), un anticuerpo monoclonal humanizado alostérico que inhibe LOXL2, se encuentra en ensayos clínicos para el tratamiento de una serie de afecciones fibróticas: mielofibrosis (mielofibrosis primaria, mielofibrosis pospolicitemia vera o mielofibrosis posttrombocitemia esencial), fibrosis pulmonar idiopática (IPF), fibrosis hepática debida a esteatohepatitis no alcohólica (NASH), infección por VIH y/o hepatitis C o colangitis esclerosante primaria (PSC) y cirrosis hepática compensada debida a NASH. Los niveles de lisil oxidasa aumentan en pacientes con
- 50 esclerodermia y esclerosis sistémica (Chanoki, Ishii et al. 1995) (Rimar, Rosner et al. 2014).

El trastorno fibrótico puede ser cualquiera de los comentados en los tres párrafos anteriores. En una realización, el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse en el tratamiento de un trastorno fibrótico seleccionado entre:

- 5 (i) una afección fibrótica que afecta a los pulmones, por ejemplo fibrosis pulmonar secundaria a fibrosis quística; fibrosis pulmonar idiopática; la progresiva fibrosis masiva de los trabajadores del carbón; alveolitis fibrosante criptogénica, neumonía intersticial fibrosante crónica, enfermedad pulmonar intersticial (ILD), enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa (DPLD), enfisema y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) o asma crónica; o
- 10 (ii) una afección fibrótica que afecta al hígado, por ejemplo cirrosis, y afecciones asociadas tales como hepatitis viral B o C crónica, enfermedad de Wilson, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis alcohólica (ASH), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), cirrosis biliar primaria (PBC), cirrosis biliar o hepatitis autoinmune; o
- 15 (iii) una afección fibrótica que afecta a los riñones, por ejemplo nefropatía diabética, reflujo vesicoureteral, fibrosis renal tubulointersticial; glomerulonefritis o nefritis glomerular, incluyendo glomerulosclerosis focal y segmentaria y glomerulonefritis membranosa o nefritis glomerular mesangiocapilar;
- (iv) una afección fibrótica que afecta al corazón o al sistema vascular, por ejemplo fibrosis endomiocárdica; viejo infarto de miocardio; fibrosis auricular; insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía, enfermedad cardíaca hipertensiva (HHD), hipertensión (por ejemplo, hipertensión pulmonar) y fibrosis asociada con hipertensión, aterosclerosis, reestenosis (por ejemplo, lesiones coronarias, carótideas y cerebrales) y
20 enfermedad cardíaca asociada con eventos isquémicos cardíacos; o
- (v) una afección fibrótica que afecta al mediastino, por ejemplo fibrosis mediastínica; o
- (vi) una afección fibrótica que afecta al hueso, por ejemplo mielofibrosis, incluyendo mielofibrosis primaria, mielofibrosis post policitemia vera o mielofibrosis post trombocitemia esencial; o
- (vii) una afección fibrótica que afecta al retroperitoneo, por ejemplo piel con fibrosis retroperitoneal; o
- 25 (viii) una afección fibrótica que afecta a la piel, por ejemplo fibrosis sistémica nefrogénica, formación de queloides y cicatrices, esclerosis sistémica o esclerodermia; o
- (ix) una afección fibrótica que afecta al tracto gastrointestinal, por ejemplo un trastorno intestinal fibrótico, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn; o
- (x) una afección fibrótica que afecta al tejido conectivo, por ejemplo artrofibrosis; o capsulitis; o
- 30 (xi) una afección fibrótica que afecta al ojo, por ejemplo fibrosis ocular después de una cirugía o glaucoma con síndrome de pseudoexfoliación.

Familia LOX, angiogénesis y permeabilidad vascular

La angiogénesis, la formación de nuevos vasos sanguíneos, es esencial para el crecimiento y la progresión del tumor.

- 35 LOX y LOXL2 son actores clave en la promoción de la angiogénesis en varios modelos de tumores, como el colorrectal (Baker, Bird et al. 2013), ovario, cáncer de pulmón (Zaffryar-Eilot, Marshall et al. 2013), melanoma (Osawa, Ohga et al. 2013), glioblastoma (Mammoto, Jiang et al. 2013). LOX se sobreexpresa en células endoteliales tumorales (Osawa, Ohga et al. 2013). El aumento de la expresión tumoral de LOX se asocia con un aumento de la expresión de VEGF (Mammoto, Jiang et al. 2013), (Baker, Bird et al. 2013).

- 40 Además, la inhibición de LOXL2 condujo a la normalización de la vasculatura y al aumento de la perfusión tumoral en modelos de ratones con xenoinjerto de ovario y aloinjerto de pulmón (Zaffryar-Eilot, Marshall et al. 2013).

- 45 La angiogénesis excesiva está implicada en una serie de enfermedades además del cáncer comentado anteriormente. LOX media la permeabilidad vascular modulando la rigidez de la barrera endotelial. La permeabilidad vascular anormal, como la presente en enfermedades como el edema pulmonar y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) o la lesión pulmonar inducida por endotoxinas, puede normalizarse mediante la inhibición de LOX (Mammoto, Mammoto et al. 2013) (Ingber y Mammoto 2014).

- 50 Por consiguiente, un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse como agente antiangiogénico. Un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse en la normalización vascular.

En una realización, un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse en el tratamiento de embolia pulmonar, enfisema, derrame pleural, edema pulmonar, inflamación cerebral, derrame plural, derrame pericárdico y ascitis.

- 5 En una realización, un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse en el tratamiento de la isquemia; ictus isquémico, cardiopatía isquémica, infarto cerebral, enfermedad vascular periférica, elefantiasis, obstrucción linfática.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), la retinopatía diabética y la retinopatía del prematuro.

Trastornos inflamatorios

- 10 La inflamación exacerbada y la disfunción de la barrera pulmonar son características del síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), una afección con tasas peligrosamente altas de morbilidad y mortalidad. El aumento de la actividad de LOX se ha asociado con la inflamación inducida por lipopolisacáridos bacterianos (LPS). La inhibición de la reticulación y el endurecimiento de la ECM inducida por LPS mediante la supresión de LOX redujo la activación inflamatoria de la EC y la disfunción pulmonar. Por tanto, los inhibidores de LOX pueden
15 ser útiles para el tratamiento del SDRA (Mambetsariev, Tian et al. 2014). La reducción de LOX y LOXL1 y la reducción del entrecruzamiento del colágeno se han asociado con una disminución de la inflamación en un modelo de hipertensión inducida por angiotensina II (González, Rhaleb et al. 2014).

- 20 En una realización, se proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que puede ser útil en el tratamiento de una afección inflamatoria. La afección inflamatoria puede ser cualquiera de las descritas en el presente documento. Por ejemplo, el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en el tratamiento de la inflamación aguda (por ejemplo, mediada por una infección aguda).

- 25 En una realización, el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria crónica, por ejemplo una enfermedad seleccionada entre enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), psoriasis, sarcoidosis, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, artritis traumática, artritis rubéola, sinovitis aguda, artritis gotosa y espondilitis.

- 30 En una realización, el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en el tratamiento de la artritis reumatoide; osteoartritis; artritis psoriásica; síndrome de Reiter; artritis traumática; artritis rubéola; sinovitis aguda; Artritis de Gota; o espondilitis; diabetes o gota.

- 35 En una realización, el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en el tratamiento de la psoriasis; eczema; sarcoidosis, rinitis alérgica; conjuntivitis alérgica; asma, síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión pulmonar aguda (ALI), síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), lesión pulmonar inducida por endotoxinas, inflamación pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y caquexia sistémica.

En una realización, el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, artritis traumática, artritis rubéola, sinovitis aguda, artritis o espondilitis gotosa, diabetes o gota.

- 40 En una realización, el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en el tratamiento de la endotoxemia; síndrome de choque tóxico, enfermedad inflamatoria intestinal, aterosclerosis, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad de resorción ósea, osteoporosis, diabetes, lesión por reperusión, reacción injerto contra huésped, rechazo de aloinjerto, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis Gram negativa, glomerulonefritis, reestenosis, vasculitis o trombosis.

- 45 En otra realización, el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en el tratamiento de polimiositis, lupus sistémico o nefritis intersticial.

Enfermedad cardiovascular

- 50 La interrupción del entrecruzamiento del colágeno mediante LOX con el tratamiento BAPN reduce la fibrosis miocárdica en un modelo de ratón, lo que es útil como posible objetivo terapéutico de la regulación del colágeno y, por tanto, de la fibrosis miocárdica relacionada con la edad (Rosin, Sopel et al. 2015). El aumento de la expresión de LOX se asocia con fibrosis miocárdica y disfunción cardíaca (Zibadi, Vazquez et al. 2010) (Gao, Xiao et al. 2010) (Lopez, Gonzalez et al. 2010). El miocardio auricular izquierdo de pacientes con fibrilación auricular expresa niveles más altos de expresión de lisil oxidasa y fibronectina, así como entrecruzamiento de colágeno. La sobreexpresión de la fibronectina está mediada por LOX en los fibroblastos cardíacos (Adam,

Theobald et al. 2011). Los inhibidores de LOX pueden ser útiles para la prevención del remodelado auricular fibrótico.

Las lisil oxidasas desempeñan un papel causal en la hipertensión pulmonar experimental y la inhibición con BAPN reduce los síntomas (Nave, Mizikova et al. 2014). Las LOX facilitan la formación de colágeno reticulado y por tanto insoluble y la consiguiente rigidez del ventrículo izquierdo y disfunción sistólica en pacientes con enfermedad cardíaca hipertensiva (HHD) e insuficiencia cardíaca (HF) de origen hipertensivo (López, González et al. 2013) (Lopez, Querejeta et al. 2012). Se ha sugerido un papel para LOXL1 en la hipertrofia cardíaca y la administración de BAPN inhibe la hipertrofia cardíaca inducida por angiotensina II *in vivo* (Ohmura, Yasukawa et al. 2012).

La inhibición de la lisil oxidasa se ha propuesto como un método terapéutico para disminuir o prevenir la reestenosis recurrente (Nuthakki, Fleser et al. 2004) (Brasselet, Durand et al. 2005). Se ha observado un aumento de la actividad de LOX en la aterosclerosis (Kagan, Raghavan et al. 1981).

Por consiguiente, en una realización, el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en el tratamiento de una enfermedad cardiovascular, por ejemplo cualquiera de las enfermedades mencionadas en esta sección, por ejemplo, el tratamiento de la aterosclerosis, la fibrosis miocárdica, la prevención de remodelado auricular fibrótico, infarto de miocardio antiguo; insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía, enfermedad cardíaca hipertensiva (HHD), hipertensión (por ejemplo, hipertensión pulmonar) y fibrosis asociada con hipertensión, reestenosis (por ejemplo, lesiones coronarias, carótideas y cerebrales) y enfermedad cardíaca asociada con eventos isquémicos cardíacos.

Condiciones neurológicas

Como se analiza en los Antecedentes de la invención, LOX está asociada con afecciones neurológicas que incluyen la enfermedad de Alzheimer y otras afecciones neurológicas. Por consiguiente, en una realización se proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que puede usarse en el tratamiento de una afección neurológica mediada por LOX o LOXL. La condición neurológica puede ser la enfermedad de Alzheimer (AD) y una hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés (HCHWA-D) o demencia no Alzheimer.

La LOX aumenta en el sitio de la lesión cerebral (Gilad, Kagan et al. 2001) y la lesión de la médula espinal y su inhibición conducen a una recuperación funcional acelerada en un modelo de disección unilateral de la médula espinal (Gilad y Gilad 2001). Por consiguiente, un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en el tratamiento del daño nervioso, por ejemplo, la promoción del crecimiento nervioso y/o la recuperación después de una lesión de la médula espinal.

Enfermedades pulmonares

Es probable que LOXL2 y LOXL3 desempeñen un papel en la proteinosis alveolar primaria (PAP), ya que ambos se expresan en el tejido PAP, pero no en el tejido pulmonar normal (Neufeld and Brekhman 2009). La actividad excesiva de la lisil oxidasa se relacionó con las características pulmonares patológicas de la displasia broncopulmonar (Kumarasamy, Schmitt et al. 2009). Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en el tratamiento de la proteinosis alveolar primaria (PAP) o la displasia broncopulmonar.

Enfermedades de los ojos

Los niveles elevados de LOXL2 se han asociado con el fracaso después de la cirugía de glaucoma y el tratamiento con un anticuerpo LOXL2 redujo la angiogénesis patológica, la inflamación y la fibrosis ocular (Park, Kim et al. 2014) (Van Bergen, Marshall et al. 2013) (Stalmans, Van Bergen et al. 2011). La expresión de enzimas de tipo lisil oxidasa aumenta después de la neovascularización coroidea (CNV) inducida por láser en un modelo de degeneración macular relacionada con la edad (AMD), en paralelo con el daño fibrótico. La inhibición de LOX o LOXL2 previene la neovascularización y la fibrosis después de una NVC inducida por láser. Por lo tanto, los inhibidores de LOX y LOXL pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones caracterizadas por neovascularización, como la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), la retinopatía diabética y la retinopatía del prematuro (Stalmans, Marshall et al. 2010). La expresión de LOXL1 aumenta en las etapas iniciales de la fibrogénesis anormal en los tejidos del síndrome de pseudoexfoliación/glaucoma (Zenkel, Krysta et al. 2011) (Schlotzer-Schrehardt, Pasutto et al. 2008).

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en el tratamiento de una afección ocular mediada por LOX o un LOXL, por ejemplo cualquiera de las afecciones oculares enumeradas en el párrafo anterior.

Otras enfermedades

LOX es la principal isoenzima expresada en el tejido adiposo humano y su expresión está fuertemente sobreexpresada en muestras de pacientes obesos. El β -aminopropionitrilo reduce el aumento de peso corporal y mejora el perfil metabólico en la obesidad inducida por la dieta en ratas (Miana, Galan et al. 2015) y reduce la inflamación local del tejido adiposo (Halberg, Khan et al. 2009). En una realización, un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en el tratamiento de la obesidad.

Se ha sugerido a LOX como un nuevo objetivo terapéutico en infecciones bacterianas y complicaciones fibróticas posteriores. LOX está sobreexpresada en infecciones con *Staphylococcus Aureus* y la inhibición con BAPN influye en la morfología y colagenización de los abscesos resultantes (Beerlage, Greb et al. 2013). LOX está implicado también en algunas enfermedades parasitarias: LOX y LOXL están sobreexpresados en las primeras etapas del desarrollo del granuloma hepático en la esquistosomiasis (Decitre, Gleyzal et al. 1998), y la inhibición de BAPN reduce el tamaño de los granulomas y reduce la carga de huevos en combinación con el fármaco antiparasitario PZQ en comparación con PZQ solo (Giboda, Zenka et al. 1992),

En una realización, el compuesto es para uso en el tratamiento de una infección bacteriana, por ejemplo infección con *Staphylococcus Aureus*. El compuesto de la invención puede usarse en el tratamiento o prevención de la fibrosis asociada a infección, por ejemplo para prevenir o inhibir la formación de abscesos asociada con la infección. La formación de abscesos puede proporcionar un microambiente favorable para que las bacterias se multipliquen. La inhibición de la formación de abscesos puede ser beneficiosa porque puede proporcionar una exposición mejorada de la bacteria a los antibióticos en el sitio de la infección, porque el efecto protector proporcionado por el absceso se reduciría o eliminaría. Por tanto, los tratamientos combinados que comprenden un compuesto de la invención junto con un agente antibiótico pueden proporcionar un efecto antibacteriano potenciado. El compuesto de la invención también puede usarse en la prevención o inhibición de la fibrosis tisular después de la erradicación de la infección y la curación de los sitios de infección.

En una realización, el compuesto es para uso en el tratamiento de una infección parasitaria, por ejemplo esquistosomiasis.

Condiciones mediadas por EGFR

En muchos tipos de cáncer se observan niveles elevados del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), una tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento, y/o sus ligandos y están implicados en la promoción del crecimiento tumoral. Los inhibidores de EGFR se han dirigido a varios tipos de cáncer, incluido el NSCLC, el cáncer de páncreas, el carcinoma de células escamosas, el cáncer de piel, el de tiroides, el colorrectal, el de próstata, el gástrico, el renal, el de mama, el de cabeza y cuello, el glioma, el meningioma, el mesotelioma y carcinomas cervicales carcinomas epidérmicos (revisado en Bianco et al (Bianco, Gelardi et al. 2007)). Se encontró que el EGFR elevado actúa como un fuerte indicador de mal pronóstico en los cánceres de cabeza y cuello, ovario, cuello uterino, vejiga y esófago (Nicholson, Gee et al. 2001). También se han propuesto inhibidores de EGFR para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico (Ree, Bratland et al. 2008), cáncer biliar como el colangiocarcinoma con una mutación en ERBB2 (Borad, Carpten et al. 2014).

El bloqueo de la actividad quinasa de EGFR no alcanza la máxima eficacia terapéutica. Los inventores han demostrado que los inhibidores de LOX reducen el nivel de EGFR en la superficie, lo que sugiere la posibilidad de que estos compuestos tengan un efecto en la reducción de la activación de EGFR.

La inhibición de EGFR se ha utilizado como tratamiento para otras enfermedades, como la prevención y el tratamiento de la obesidad (Threadgill y Barrick 2007), el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (Ma 2013), el tratamiento de la infección por clamidia y enfermedades relacionadas (Tsang y Furdul 2015), tratamiento de enfermedades virales (Jung 2010), promoción de la regeneración de axones (He and Koprivica 2007), tratamiento de trastornos genéticos de la piel caracterizados por hiperqueratosis, hiperplasia de queratinocitos y/o ictiosis (Alexandrescu 2009).

Dado el papel de la inhibición de LOX en la modulación de los niveles de EGFR en la superficie y la señalización de EGFR, los inhibidores de LOX podrían ser útiles en el tratamiento de enfermedades que pueden ser atacadas por la inhibición de EGFR.

En una realización, se proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que puede usarse en el tratamiento de un cáncer que sobreexpresa EGFR. El cáncer que sobreexpresa EGFR puede ser, por ejemplo, NSCLC, cáncer de páncreas, carcinoma de células escamosas, cáncer de piel, cánceres de tiroides, colorrectal, próstata, riñón, mama, cabeza y cuello, glioma, mesotelioma, carcinomas epidérmicos de ovario, cuello uterino, vejiga y cánceres de esófago o un cáncer biliar como el colangiocarcinoma.

LOX y EGFR

En un aspecto, la presente invención se refiere a un inhibidor de lisil oxidasa que es un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de la presente invención para uso en el tratamiento o prevención de un cáncer asociado con la sobreexpresión de EGFR.

De manera adecuada, en todos los aspectos, el cáncer puede seleccionarse del grupo que consiste en: NSCLC, cáncer de páncreas, carcinoma de células escamosas, cáncer de piel, cánceres de tiroides, colorrectal, próstata, riñón, mama, cabeza y cuello, glioma, mesotelioma, carcinomas epidérmicos, cánceres de ovario, cuello uterino, vejiga y esófago y un cáncer biliar tal como colangiocarcinoma.

- 5 De manera adecuada, en todos los aspectos de la invención, el inhibidor de lisil oxidasa puede subregular la expresión de MATN2 y/o activar SMAD2. De manera adecuada, el inhibidor de la lisil oxidasa puede subregular la expresión de HTRA1. Opcionalmente, en todos los aspectos de la invención, el inhibidor de lisil puede inhibir la maduración de la lisil oxidasa y/o inhibir la actividad catalítica de la lisil oxidasa. De manera adecuada, el inhibidor de lisil oxidasa puede no inhibir la MAO-A y/o la MAO-B.
- 10 De manera adecuada, en todos los aspectos de la invención, el inhibidor de lisil oxidasa puede subregular la expresión de MATN2 o HTRA1 y/o activar SMAD2. Opcionalmente, en todos los aspectos de la invención, el inhibidor de lisil puede inhibir la maduración de la lisil oxidasa y/o inhibir la actividad catalítica de la lisil oxidasa. De manera adecuada, el inhibidor de lisil oxidasa puede no inhibir la MAO-A y/o la MAO-B.

EGFR

- 15 El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, HER1 en humanos) es un miembro de la familia de receptores ErbB. EGFR es un receptor de la superficie celular que se activa mediante la unión de ligandos específicos como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento transformante α (TGF α).

20 Los presentes inventores han demostrado sorprendentemente que la lisil oxidasa (LOX) aumenta la señalización de EGFR para impulsar el crecimiento y la metástasis de células tumorales. Sin querer limitarse a ninguna teoría, los inhibidores de LOX pueden alterar la localización de la membrana de EGFR, bloquear la señalización de EGFR y, por tanto, suprimir el crecimiento tumoral en cánceres asociados con la sobreexpresión de EGFR. Como tales, los inhibidores de LOX tendrán particular utilidad en el tratamiento de cánceres asociados con la sobreexpresión de EGFR.

25 Por tanto, el EGFR se puede utilizar como marcador de estratificación para determinar subpoblaciones que tienen más probabilidades de responder al tratamiento con un inhibidor de LOX.

30 Por "sobreexpresión de EGFR" se entiende la presencia de copias aumentadas del gen EGFR o de la proteína EGFR aumentada (preferiblemente en la superficie) en o sobre una célula cancerosa en comparación con una célula no cancerosa del mismo tipo de tejido. Por lo tanto, en una realización, la sobreexpresión se puede definir como al menos una amplificación doble del gen EGFR, según lo determinado mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH), o como una tinción positiva usando anticuerpos anti-EGFR en un ensayo de inmunohistoquímica (IHC). Además o como alternativa, la sobreexpresión puede medirse mediante la fracción de membrana celular marcada con un anticuerpo específico; por lo tanto, la sobreexpresión de EGFR se puede definir como al menos 1% o al menos 2% o al menos 3% de tinción membranosa e intensidad 1+ (o 2+ o 3+), o al menos 10% de tinción membranosa. Además, las células pueden clasificarse como células que no expresan o tienen niveles indetectables de EGFR, células que expresan niveles bajos de EGFR (aproximadamente 1000 a aproximadamente 100,000 receptores/célula), niveles medios de EGFR (aproximadamente 10,000 a aproximadamente 100,000 receptores/célula) y células que expresan altos niveles de EGFR (aproximadamente 1×10^6 o más receptores/célula). Por lo tanto, el cáncer susceptible de tratamiento usando un inhibidor de LOX de la presente invención son cánceres caracterizados por una amplificación doble o mayor del gen EGFR, ensayo IHC positivo (1+, 2+ o 3+), al menos 1%, o al menos 10% de tinción membranosa, niveles medios o altos de EGFR y preferiblemente células cancerosas caracterizadas por niveles altos de EGFR. De manera adecuada, la sobreexpresión puede determinarse usando anticuerpos anti-EGFR (preferiblemente anti-HER1) en un ensayo de inmunohistoquímica (IHC).

MATN2

45 Matrilin2 (MATN2) es una proteína secretada con 10 repeticiones similares a EGF (Wagener, R. et al. The matrilins--adaptor proteins in the extracellular matrix. FEBS Lett 579, 3323-3329, doi:10.1016/j.febslet.2005.03.018 (2005)). Se puede obtener una secuencia de proteína de MATN2 humano a partir de la referencia O00339-1 de uniprot (Universal protein resource).

50 Ventajosamente, la presente invención ha demostrado sorprendentemente que MATN2 humano recombinante aumenta los niveles de EGFR en la superficie de la célula y, por tanto, MATN2 potencia fuertemente la activación de EGFR inducida por EGF. Sin desear limitarse a ninguna teoría, se cree que la unión de MATN2 atrapa el EGFR en la superficie celular para presentarlo al EGF para su activación.

55 Se ha encontrado sorprendentemente que los inhibidores de LOX pueden subregular la expresión de MATN2, lo que conduce a una mayor internalización de EGFR. En consecuencia, los inhibidores de LOX pueden tener una utilidad particular en el tratamiento de cánceres que tienen niveles elevados de MATN2 en comparación con una muestra de referencia.

De manera adecuada, los niveles de MATN2 pueden determinarse usando inmunofluorescencia usando un anticuerpo anti-MATN2 humano disponible comercialmente (por ejemplo, de R&D). Por ejemplo, la muestra puede someterse a incubación con anticuerpos anti-MATN2 primarios seguidos de anticuerpos secundarios de fluorescencia (como los disponibles en Life Technologies) y luego los niveles se determinan usando imágenes confocales. Se lleva a cabo un procedimiento idéntico en una muestra de referencia para poder determinar si los niveles de MATN2 aumentan.

SMAD2

Las proteínas Smad son transductores de señales y moduladores transcripcionales que median múltiples vías de señalización. SMAD2 media la señal del factor de crecimiento transformante (TGF)-beta y, por lo tanto, regula múltiples procesos celulares, como la proliferación celular, la apoptosis y la diferenciación. Esta proteína se recluta en los receptores TGF-beta a través de su interacción con la proteína Smad ancla para la activación del receptor (SARA). En respuesta a la señal de TGF-beta, esta proteína es fosforilada por los receptores de TGF-beta. Se puede obtener una secuencia de proteína humana a partir de la referencia Q15796 de uniprot (Universal protein resource).

Sorprendentemente, la presente invención ha encontrado una fuerte activación de SMAD2 en células deficientes en LOX y que el TGFβ1 subregula el ARNm de MATN2. Sin desear quedar ligado a ninguna teoría, se cree que los inhibidores de LOX pueden activar SMAD2, lo que conducirá a la subregulación de MATN2. En consecuencia, la activación de SMAD2 (que puede medirse mediante la sobreexpresión de fosfo-SMAD2 (pSMAD2)) conducirá a una reducción de EGFR en la superficie celular. Por tanto, SMAD2 puede usarse como biomarcador para determinar la respuesta al tratamiento con un inhibidor de LOX.

De manera adecuada, los niveles de pSMAD2 pueden determinarse usando un anticuerpo anti-pSMAD2 (tal como los disponibles comercialmente en Millipore).

HTRA1

HTRA1 es una serina proteasa secretada que se sabe que bloquea la señalización de TGFβ1 escindiendo el TGFβ1 maduro. Se puede obtener una secuencia de proteína para HTRA1 de uniprot (Universal protein resource) referencia Q92743 versión 1.

Ventajosamente, la presente invención ha demostrado sorprendentemente que el agotamiento de LOX reduce los niveles de HTRA1 homotrimérico extracelular, la forma activa de esta enzima y HTRA1 suprime la activación de SMAD2 y rescata la expresión de MATN2 en células agotadas de LOX. Sin desear limitarse a ninguna teoría, se cree que la reducción de HTRA1 activará SMAD2 provocando una reducción en la expresión del ARNm de MATN2. Como la presente invención ha demostrado que la unión de MATN2 atrapa el EGFR en la superficie celular para presentarlo al EGF para su activación, se cree que una estabilidad proteica elevada de HTRA1 indicará una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento con un inhibidor de LOX. Por tanto, HTRA1 puede utilizarse como biomarcador.

En consecuencia, los inhibidores de LOX pueden tener una utilidad particular en el tratamiento de cánceres que tienen niveles elevados de HTRA1 en comparación con una muestra de referencia.

De manera adecuada, los niveles de HTRA1 se pueden determinar usando inmunofluorescencia usando un anticuerpo anti-HTRA1 humano disponible comercialmente (anticuerpo anti-HTRA1 humano, R&D). Por ejemplo, la muestra puede someterse a incubación con anticuerpos anti-HTRA1 primarios seguidos de anticuerpos secundarios de fluorescencia (como los disponibles en Life Technologies) y luego los niveles se determinan usando imágenes confocales. Se lleva a cabo un procedimiento idéntico en una muestra de referencia para poder determinar si los niveles de HTRA1 aumentan.

Terapias de combinación, por ejemplo, para el tratamiento del cáncer

La inhibición de LOX puede ser un método útil para mejorar la eficacia de otros fármacos o abordar la resistencia al tratamiento farmacológico a través de varios mecanismos. La inhibición específica de LOX con ARNip puede inducir la apoptosis de las células Hep-2 de cáncer de laringe y mejorar la sensibilidad de las células Hep-2 a fármacos quimioterapéuticos como el cisplatino (Dong, Lu et al. 2014) y a la radiación (Dong, Xin et al. 2014). La expresión y secreción de LOX aumenta en respuesta a la radiación ionizante (IR) y la hipoxia, lo que sugiere que LOX puede contribuir a un fenotipo migratorio inducido por IR en células tumorales irradiadas subletalmente y en la progresión del tumor; por lo tanto, los inhibidores de LOX se pueden usar en combinación con radioterapia para reducir los efectos secundarios en los tejidos circundantes que reciben una dosis de radiación reducida (Shen, Sharma et al. 2014). La inhibición de LOX y LOXL2 puede alterar la permeabilidad vascular o normalizar la vasculatura en un entorno tumoral, lo que puede mejorar la administración o la eficacia de los fármacos (Ingber and Mammoto 2014) (Marshall, Spangler et al. 2012), por ejemplo, mejoró la eficacia del tratamiento en modelos de ratones con xenoinjerto de ovario y aloinjerto de pulmón con agentes quimioterapéuticos como el taxol (Zaffryar-Eilot, Marshall et al. 2013). Se ha propuesto que la matriz extracelular tiene un papel importante en la resistencia a la quimioterapia. Se ha demostrado que

la inhibición de LOX en células cultivadas en colágeno (como sustituto de la ECM) revierte su mayor resistencia dependiente del colágeno a quimioterapéuticos como erlotinib, cisplatino o metotrexato (Smith and Holzer 2010). La difusión y eficacia del fármaco se reduce por la acción enzimática de LOX y LOXL en la ECM en un cultivo celular en 3D (no en 2D) y la sensibilidad a la doxorubicina y al paclitaxel se puede restaurar mediante la inhibición con BAPN (Schuetze, Roehrig et al. 2015). La inhibición de LOX se sinergizó con gemcitabina para matar tumores y prolongar significativamente la supervivencia libre de tumores en un modelo de ratón pancreático. Esto se asoció con alteraciones del estroma y una mayor infiltración de macrófagos y neutrófilos en los tumores. Por lo tanto, apuntar a LOX podría mejorar el resultado en enfermedades quirúrgicamente resecables (Miller, Morton et al. 2015).

- 10 Los compuestos de la invención se pueden usar solos para proporcionar un efecto terapéutico. Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con uno o más agentes antitumorales y/o radioterapia adicionales.

Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes anticancerígenos:

- 15 (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, tales como agentes alquilantes (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, mostaza de uracilo, bendamustina, melfalán, clorambucilo, clormetina, busulfano, temozolamida, nitrosoureas, ifosamida, melfalán, pipobromán, trietilenmelamina, trietilentiofoporamina, carmustina, lomustina, estropozocina y dacarbazina); antimetabolitos (por ejemplo gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, pemetrexed, leucovorina, arabinósido de citosina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina y gemcitabina e hidroxiurea, y trifluridina con trifluracilo); antibióticos (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de poloquinasa; eribulina); inhibidores del proteasoma, por ejemplo carfilzomib y bortezomib; terapia con interferón; e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán, mitoxantrona y camptotecina); bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, ara-C, paclitaxel (Taxol™), nabpaclitaxel, docetaxel, mitramicina, deoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones (especialmente IFN-alfa), etopósido, tenipósido, agentes desmetilantes del ADN (por ejemplo, azacitidina o decitabina); e inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) (por ejemplo vorinostat, MS-275, panobinostat, romidepsina, ácido valproico, mocetinostat (MGCD0103) y pracinostat SB939; y belinostat, panobinostat); trabectedina;

- 25 (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuporelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa tales como finasterida; y navelbene, CPT-II, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafma, ciclofosfamida, ifosamida y drloxafina; y abiraterona, enzalutamida; análogos de somatostatina tales como lanreotida;

- 35 (iii) agentes antiinvasivos, por ejemplo dasatinib y bosutinib (SKI-606), e inhibidores de metaloproteinasas, inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno uroquinasa o anticuerpos contra la heparanasa;

- 40 (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento y anticuerpos del receptor del factor de crecimiento, por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™], el anticuerpo anti-HER2 pertuzumab; el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab, inhibidores de la tirosina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de la tirosina quinasa de la familia EGFR tales como gefitinib, erlotinib, 6-acrilamido-*norte*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), afatinib, vandetanib, osimertinib y rociletinib) inhibidores de la tirosina quinasa erbB2 como lapatinib) y anticuerpos contra moléculas coestimuladoras tales como CTLA-4, 4-IBB y PD-L1, o anticuerpos contra citocinas (IL-10, TGF- β); inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos; inhibidores de la familia del factor de crecimiento insulínico; moduladores de proteínas reguladoras de la apoptosis celular (por ejemplo inhibidores de Bcl-2); inhibidores de la familia de factores de crecimiento derivados de plaquetas tales como imatinib y/o nilotinib (AMN107); inhibidores de serina/treonina quinasas (por ejemplo inhibidores de la señalización Ras/Raf tales como inhibidores de farnesil transferasa, sorafenib, tipifarnib y lonafarnib, vemurafenib, dabrafenib), inhibidores de la señalización celular a través de MEK (tales como trametinib, cobimetinib) y/o AKT quinasas, inhibidores de c-kit, inhibidores de quinasa abl tales como ponatinib, inhibidores de quinasa PI3, inhibidores de quinasa Plt3, inhibidores de quinasa CSF-1R, receptor de IGF, inhibidores de quinasa; inhibidores de quinasa aurora e inhibidores de quinasa dependientes de ciclina tales como inhibidores de CDK2 y/o CDK4 o inhibidores de CDK4/CDK6 tales como palbociclib; antagonistas de CCR2, CCR4 o CCR6; inhibidores de la quinasa mTOR como Everolimus; inhibidores de la familia Janus quinasas como ruxolitinib; inhibidores de la tirosina quinasa de Brunton tales como Ibrutinib; quinasa del linfoma anaplásico - ALK – tal

como ceritinib, crizotinib, alectinib; inhibidores de c-Met quinasa tales como cabozantinib; inhibidores de la vía de señalización de hedgehog tales como vismodegib, sonidegib; e inhibidores de la quinasa RAF tales como los descritos en WO2006043090, WO2009077766, WO2011092469 o WO2015075483;

(v) agentes antiangiogénicos tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, [por ejemplo el anticuerpo factor de crecimiento de células endoteliales anti-vasculares bevacizumab (Avastin[™]), anticuerpo anti-VEGF2 ramucirumab; proteína de fusión recombinante ziv-aflibercept]; talidomida; pomalidomida; lenalidomida; y por ejemplo, un inhibidor de tirosina quinasa del receptor de VEGF tal como regorafenib, vandetanib, vatalanib, sunitinib, axitinib y pazopanib y lenvatinib;

(vi) enfoques de terapia génica, incluidos, por ejemplo, enfoques para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes; virus oncolíticos tales como talimogene laherparepvec;

(vii) enfoques de inmunoterapia, que incluyen, por ejemplo, terapia con anticuerpos tales como denosumab, obinutuzumab, blinatumumab, dinutuximab, idarucizumab, daratumumab, necitumumab, elotuzumab, olaratumab, alemtuzumab, rituximab, ibritumomab tiuxetan (Zevalin[®]) y ofatumumab; interferones tales como interferón α , peginterferón alfa-2b; interleucinas tales como IL-2 (aldesleucina); inhibidores de interleucina, por ejemplo inhibidores de IRAK4; vacunas contra el cáncer que incluyen vacunas profilácticas y de tratamiento tales como vacunas contra el VPH, por ejemplo Gardasil, Cervarix, Oncophage y Sipuleucel-T (Provenge); gp100; vacunas basadas en células dendríticas (tales como Ad.p53 DC); moduladores de receptores tipo toll, por ejemplo agonistas de TLR-7 o TLR-9; moduladores PD-1, PD-L1, PD-L2 y CTL4-A (por ejemplo Nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab), anticuerpos y vacunas; otros inhibidores de IDO (como indoximod); anticuerpos monoclonales anti-PD-1 (tales como MK-3475 y nivolumab); anticuerpos monoclonales anti-PDL1 (tales como MEDI-4736 y RG-7446); anticuerpos monoclonales anti-PDL2; y anticuerpos anti-CTLA-4 (tales como ipilimumab); conjugados anticuerpo-fármaco como brentuximab vedotin, trastuzumab emtansina.

(viii) agentes citotóxicos, por ejemplo fludarabina (fludara), cladribina, pentostatina (Nipent[™]);

(ix) terapias dirigidas, por ejemplo inhibidores de PI3K, por ejemplo idelalisib y perifosina; Miméticos SMAC (segundo activador de caspasas derivado de mitocondrias), también conocidos como antagonistas de las proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAP) (antagonistas de IAP). Estos agentes actúan para suprimir las IAP, por ejemplo XIAP, cIAP1 y cIAP2, y de ese modo restablecen las vías apoptóticas celulares. Los miméticos de SMAC particulares incluyen Birinapant (TL32711, TetraLogic Pharmaceuticals), LCL161 (Novartis), AEG40730 (Aegera Therapeutics), SM-164 (University of Michigan), LBW242 (Novartis), ML101 (Sanford-Burnham Medical Research Institute), AT-406 (Ascenta Therapeutics/University of Michigan), GDC-0917 (Genentech), AEG35156 (Aegera Therapeutic), y HGS1029 (Human Genome Sciences); y agentes que se dirigen al sistema proteosoma de ubiquitina (UPS), por ejemplo, bortezomib, ixazomib, carfilzomib, marizomib (NPI-0052) y MLN9708; e inhibidores de la reparación del ADN tales como olaparib, rucaparib; inhibidores antiapoptóticos de la familia de proteínas BCL como venetoclax.

(xii) receptores de antígenos quiméricos, vacunas anticancerígenas e inhibidores de arginasa.

El agente antitumoral adicional puede ser un agente único o uno o más de los agentes adicionales enumerados en el presente documento.

Agentes anticancerígenos particulares que pueden usarse junto con un compuesto de la invención incluyen, por ejemplo:

Dicho tratamiento de combinación se puede lograr mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro de un rango de dosificación terapéuticamente eficaz descrito anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su rango de dosificación aprobado.

En el presente documento, cuando se utiliza el término "combinación", debe entenderse que se refiere a administración simultánea, separada o secuencial. En un aspecto de la invención "combinación" se refiere a administración simultánea. En otro aspecto de la invención "combinación" se refiere a administración por separado. En un aspecto adicional de la invención, "combinación" se refiere a administración secuencial. Cuando la administración sea secuencial o separada, el retraso en la administración del segundo componente no debe ser tal que se pierda el efecto beneficioso de la combinación.

En algunas realizaciones en las que se usa un tratamiento de combinación, la cantidad del compuesto de la invención y la cantidad de otros agentes farmacéuticamente activos son, cuando se combinan, terapéuticamente eficaces para tratar un trastorno específico en el paciente. En este contexto, las cantidades combinadas son "cantidades terapéuticamente eficaces" si, cuando se combinan, son suficientes para reducir o aliviar completamente los síntomas u otros efectos perjudiciales del trastorno; curar el trastorno; revertir, detener completamente o retardar el progreso del trastorno; o reducir el riesgo de que el trastorno empeore. Normalmente, dichas cantidades pueden ser determinadas por un experto en la técnica, por ejemplo,

comenzando con el rango de dosificación descrito en esta especificación para el compuesto de la invención y un rango de dosificación aprobado o publicado de otro modo del otro compuesto farmacéuticamente activo.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la invención como se define anteriormente en este documento y un agente anticancerígeno adicional como se define anteriormente en este documento, para uso en el tratamiento conjunto del cáncer.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que comprende un compuesto de la invención como se define anteriormente en este documento y un agente anticancerígeno adicional como se define anteriormente en este documento para el tratamiento conjunto del cáncer.

eliminado

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso simultáneo, secuencial o por separado con un agente anticancerígeno adicional como se define anteriormente en el presente documento, en el tratamiento de un cáncer.

El compuesto de la invención también se puede utilizar en combinación con radioterapia. Los tratamientos de radioterapia adecuados incluyen, por ejemplo, terapia con rayos X, terapia con rayos de protones o terapias con rayos de electrones. La radioterapia también puede abarcar el uso de agentes radionucleidos, por ejemplo ^{131}I , ^{32}P , ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{153}Sm or ^{223}Ra . Estas terapias con radionúclidos son bien conocidas y están disponibles comercialmente.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente en el presente documento, para uso en el tratamiento del cáncer junto con radioterapia.

eliminado

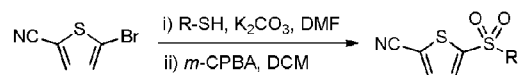
Ejemplos

Química sintética

Parte experimental generales

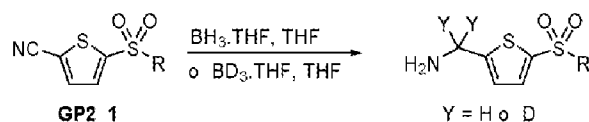
Los materiales de partida se adquirieron de fuentes comerciales o se sintetizaron de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento o utilizando procedimientos de la literatura. Los bloques de construcción, reactivos y disolventes comerciales para reacciones eran de calidad reactiva y se utilizaban tal como se adquirieron. Los disolventes de cromatografía eran de calidad HPLC y se usaron sin purificación adicional. El análisis por cromatografía en capa fina (TLC) se realizó utilizando placas de capa fina de gel de sílice 60 F-254. La cromatografía en columna instantánea se realizó utilizando columnas preempaquetadas con sílice de 40-63 μm . Los análisis LCMS y HRMS se realizaron en un sistema HPLC con un detector de matriz de diodos que funciona a 254 nm, equipado con una columna en fase inversa de 50 $\times$ 4.6 mm a una temperatura de 22 $^{\circ}\text{C}$, conectado a un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo (ToF) (ESI). Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se registraron en un espectrómetro Bruker Avance de 500 MHz utilizando un bloqueo interno de deuterio. Los datos de RMN se proporcionan de la siguiente manera: desplazamiento químico (δ) en ppm, constantes de integración, multiplicidad y acoplamiento (J) dados en Hz.

Procedimientos generales GP1



Una mezcla de 5-bromotiofen-2-carbonitrilo (o 5-clorotiofen-2-carbonitrilo), tiol (R-SH), K_2CO_3 (o NaH) y DMF se agitaron a 50 $^{\circ}\text{C}$ - 140 $^{\circ}\text{C}$. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con 1:1 H_2O /salmuera (3 $\times$), se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se disolvió en DCM. Se añadió m-CPBA en pequeñas porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 - 16 h. Cuando se logró la conversión completa, se añadió EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 sat. (3 $\times$) [Nota: se recomienda lavar con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sat adicional para preparaciones a gran escala], se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar la sulfona deseada.

Procedimientos generales GP2

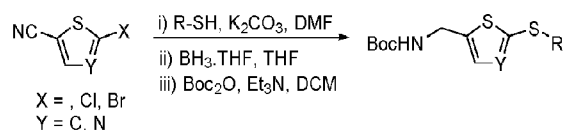


2a - Se añadió $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ a una solución de cianotiofeno **GP2_1** en THF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 - 5 h. Luego se añadió EtOH (volumen igual al de la mezcla de reacción) para inactivar la reacción. Posteriormente, la solución se calentó a 70 °C durante 1 h para ayudar a la desconplexación del borano. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar la amina deseada.

2b - Se añadió $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ a una solución de cianotiofeno **GP2_1** en THF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 - 5 h. Luego se añadió EtOH (volumen igual al de la mezcla de reacción) para inactivar la reacción. Posteriormente, la solución se calentó a 70 °C durante 1 h para ayudar a la desconplexación del borano. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se disolvió en EtOAc. La fase orgánica se extrajo con HCl 0.5 M (3x). La fase acuosa combinada se basificó con NaOH 2 M hasta pH>10 y luego se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar la amina deseada.

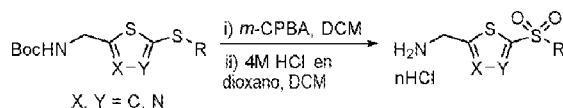
2c - Se añadió borano deuterado ($\text{BD}_3\cdot\text{THF}$) a una solución de cianotiofeno **GP2_1** en THF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 - 5 h. Luego se añadió EtOH (volumen igual al de la mezcla de reacción) para inactivar la reacción. Posteriormente, la solución se calentó a 70 °C durante 1 h para ayudar a la desconplejación del borano deuterado. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar la amina deseada.

Procedimientos generales GP3



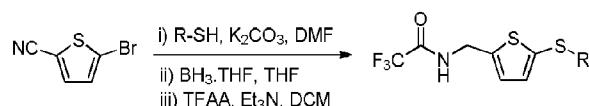
Una mezcla de 5-bromo o 5-clorotiofeno-2-carbonitrilo (o el correspondiente 5-bromotiazol-3-carbonitrilo), tior (R-SH), K_2CO_3 y DMF se agitó a 50°C - 140°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con 1:1 H_2O /salmuera (3 x), se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo podría purificarse mediante cromatografía si fuera necesario; de lo contrario, se añadió THF, seguido de $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 - 5 h. Luego se añadió EtOH (volumen igual al de la mezcla de reacción) para inactivar la reacción. Posteriormente, la solución se calentó a 70 °C durante 1 h para ayudar a la desconplexación del borano. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se disolvió en DCM. Se añadieron Et_3N , seguido de Boc_2O y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando se logró la conversión completa, se añadió más DCM. La fase orgánica se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el carbamato de terc-butilo deseado.

Procedimientos generales GP4



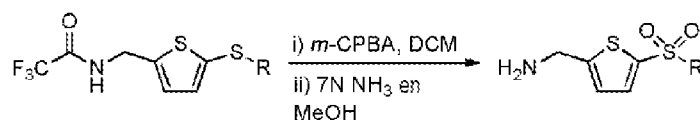
Se añadió *m*-CPBA en pequeñas porciones a una solución del sulfuro de partida en DCM y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 - 16 h. Cuando se logró la conversión completa, se añadió EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 sat. (3 x), se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y la sulfona cruda se puede purificar mediante cromatografía si es necesario. Se añadió HCl 4 M en dioxano al intermedio de sulfona (puro o como una solución en DCM) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 - 16 h. El sólido se recogió, se lavó con EtOAc y se disolvió en MeOH. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el hidrocloreto de amina deseado. Si es necesario, se puede purificar adicionalmente mediante cromatografía en su forma de amina libre, que se puede obtener mediante tratamiento con NH_3 7 N en MeOH.

Procedimientos generales GP5



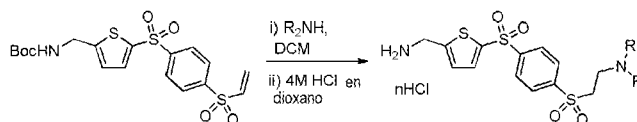
Una mezcla de 5-bromotiofen-2-carbonitrilo (o 5-clorotiofen-2-carbonitrilo), tiol (R-SH), K_2CO_3 y DMF se agitó a 50°C - 140°C . Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con 1:1 H_2O /salmuera (3 ×), se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo podría purificarse mediante cromatografía si fuera necesario; de lo contrario, se añadió THF, seguido de $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 - 5 h. Luego se añadió EtOH (volumen igual al de la mezcla de reacción) para inactivar la reacción. Posteriormente, la solución se calentó a 70°C durante 1 h para ayudar a la descomplejación del borano. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se disolvió en DCM. Se añadió Et_3N , seguido de TFAA y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando se logró la conversión completa, se añadió más DCM. La fase orgánica se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar la trifluoroacetamida deseada.

Procedimientos generales GP6



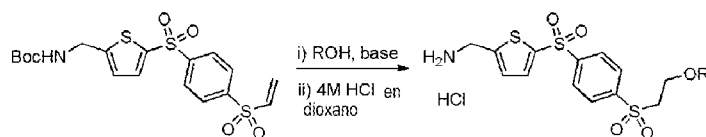
Se añadió m-CPBA en pequeñas porciones a una solución del sulfuro de partida en DCM y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 - 16 h. Cuando se logró la conversión completa, se añadió EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 sat. (3 ×), se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió NH_3 7 N en MeOH al intermedio de sulfona (puro o una solución en DCM) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 - 16 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar la amina deseada que puede purificarse adicionalmente si es necesario.

Procedimientos generales GP7



Se añadió amina (R_2NH) se añadió a una solución de ((5-((4-(vinilsulfonil)fenil)-sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo en DCM y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 - 16 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el crudo pudo purificarse mediante cromatografía si fuera necesario. Se añadió HCl 4 M en dioxano al intermedio (ya sea puro o en DCM) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 - 16 h. El sólido precipitado se recogió sobre un lecho de celite y se lavó con EtOAc. Se añadió MeOH para disolver el sólido y se filtró la suspensión. El filtrado se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el hidrocloreto de amina deseado. Si es necesario, se puede purificar adicionalmente mediante cromatografía en su forma de amina libre, que se puede obtener mediante tratamiento con NH_3 7 N en MeOH.

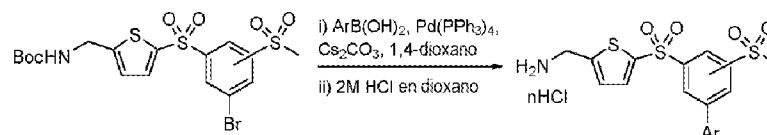
Procedimientos generales GP8



Se añadió base (ya sea K_2CO_3 o NaOEt) a una solución de ((5-((4-(vinilsulfonil)fenil)-sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo en alcohol (ROH) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 - 16 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el crudo pudo purificarse mediante cromatografía si fuera necesario. Se añadió HCl 4 M en dioxano al intermedio (ya sea puro o en DCM) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 - 16 h. El sólido precipitado se recogió sobre un lecho de celite y se lavó con EtOAc. Se añadió MeOH para disolver el sólido y se filtró la suspensión. El disolvente se eliminó bajo presión

reducida para proporcionar el hidrocloreto de amina deseado. Si es necesario, se puede purificar adicionalmente mediante cromatografía en su forma de amina libre, que se puede obtener mediante tratamiento con NH_3 7 N en MeOH.

Procedimientos generales GP9

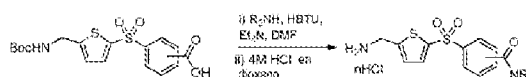


5

Una mezcla de ((5-((3-bromo-5-(metilsulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{ArB}(\text{OH})_2$, Cs_2CO_3 y se desgasificó 1,4-dioxano con argón y luego se agitó a 100°C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se filtró a través de celite, se lavó con DCM y el filtrado se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el intermedio biarilo deseado. Se añadieron DCM y HCl 4 M en dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 - 16 h. Se añadió ciclohexano para precipitar el producto sólido. La mezcla se filtró, el sólido se lavó con EtOAc y se secó al vacío para dar el hidrocloreto de amina deseado. Si es necesario, se puede purificar adicionalmente mediante cromatografía en su forma de amina libre, que se puede obtener mediante tratamiento con NH_3 7 N en MeOH.

10

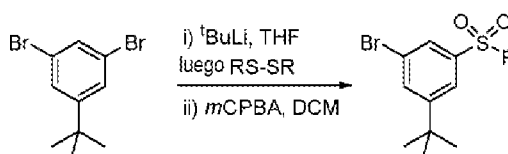
15 Procedimientos generales GP10



A una solución del ácido 3- o 4-((5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)tiofen-2-il)sulfonyl)benzoico en DMF se añadió *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(1*h*-benzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato (HBTU), Et_3N y luego amina (R_2NH). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió EtOAc. La fase orgánica se lavó con 1:1 H_2O /salmuera (3 ×), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se trató con HCl 4 M en dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el hidrocloreto de amina deseado. Si es necesario, se puede purificar adicionalmente mediante cromatografía en su forma de amina libre, que se puede obtener mediante tratamiento con NH_3 7 N en MeOH.

20

25 Procedimientos generales GP11



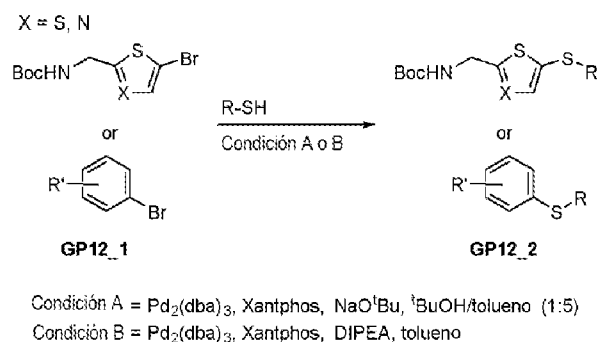
Se añadió $t\text{BuLi}$ gota a gota durante 20 minutos a una solución de 1,3-dibromo-5-(*tert*-butil)benceno en THF a -78°C y la agitación se mantuvo a -78°C durante 10 min. Se añadió gota a gota una solución de disulfuro (RSSR) en THF durante 20 minutos a la misma temperatura y la reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Se añadió NH_4Cl sat. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía.

30

Se añadió *m*-CPBA en pequeñas porciones a una solución del sulfuro intermedio en DCM. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con NaHCO_3 sat. (3 ×), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y posteriormente se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía.

35

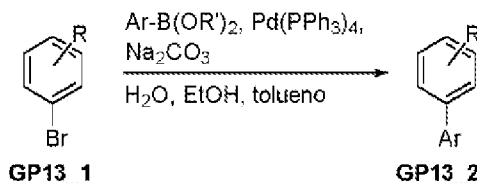
Procedimientos generales GP12



Condición A: una mezcla de bromuro **GP12_1**, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 mol%), Xantphos (10 mol%), RSH (1,0-1,2 equivalentes), NaO^tBu (1,0-1,2 equivalentes) y $^t\text{BuOH/tolueno}$ se desgasificó (1:5) con argón y luego se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se filtró a través de celite, se lavó con DCM y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Alternativamente, la mezcla se centrifugó a 2500 RPM durante 5 minutos. La solución se decantó y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía para proporcionar sulfuro **GP12_2**.

Condición B: igual que la condición A, con DIPEA utilizada en lugar de NaO^tBu y tolueno utilizados en lugar de $^t\text{BuOH/tolueno}$.

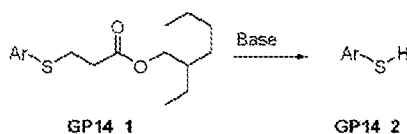
10 Procedimientos generales GP13



una mezcla de bromuro **GP13_1**, $\text{Pd(PPh}_3)_4$, ArB(OR')_2 , Na_2CO_3 , H_2O , EtOH y tolueno se desgasificó con argón y luego se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con Et_2O y se filtró a través de celite. La solución orgánica se lavó con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía para proporcionar biarilo **GP13_2**.

15

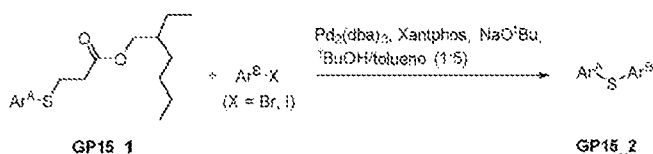
Procedimientos generales GP14



Base alcóxido (NaO^tBu , NaOEt o KO^tBu) se añadió a una mezcla de propionato **GP14_1** y $^t\text{BuOH/tolueno}$ (1:5) o THF. La mezcla se desgasificó con argón y se agitó a ta durante 2 - 4 h. Después de diluir con EtOAc, la fase orgánica se lavó con HCl 0.5 M y H_2O , se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía si fue necesario para proporcionar sulfuro **GP14_2**.

20

Procedimientos generales GP15



Una mezcla de sulfidopropionato **GP15_1** (1,0 equivalente), haluro de arilo ($\text{Ar}^{\text{B}}\text{X}$; 1,0 equivalente), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 mol%), Xantphos (10 mol%), NaO^tBu (2,0 equivalentes) y $^t\text{BuOH/tolueno}$ (1:5) se desgasificó con argón y

25

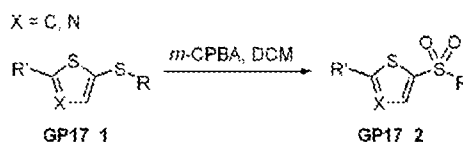
luego se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se filtró a través de celite, se lavó con DCM y el disolvente se eliminó bajo presión reducida [Alternativamente, la mezcla se centrifugó a 2500 RPM durante 5 minutos. La solución se decantó y se concentró bajo presión reducida]. El producto crudo se purificó por cromatografía para producir diarilsulfuro **GP15_2**.

5 Procedimientos generales GP16



Se añadió HCl 4 M en dioxano al carbamato de terc-butilo **GP16_1** (puro o como una solución en DCM) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 - 16 h. Se añadió EtOAc para precipitar el sólido. La suspensión se filtró y los sólidos se filtraron, se lavaron con EtOAc para proporcionar el hidrocloreto de amina deseado **GP16_2**. Si es necesario, se puede purificar adicionalmente mediante cromatografía en su forma de amina libre, que se puede obtener mediante tratamiento con NH₃ 7 N en MeOH.

Procedimientos generales GP17



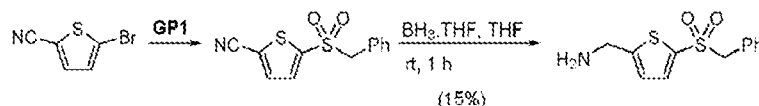
Se añadió m-CPBA en pequeñas porciones a una solución de sulfuro **GP17_1** en DCM y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3-16 h. Cuando se logró la conversión completa, se añadió EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. (3 x) y Na₂S₂O₄ sat., se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar sulfona **GP17_2**.

Procedimientos generales GP18



Amina o clorhidrato de amina (HNR₂) se añadió a una mezcla de ácido carboxílico **GP18_1**, HATU y DIPEA en DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía para proporcionar la amida deseada **GP18_2**.

Ejemplo 1: (5-(Bencilsulfonil)tiofen-2-il)metanamina

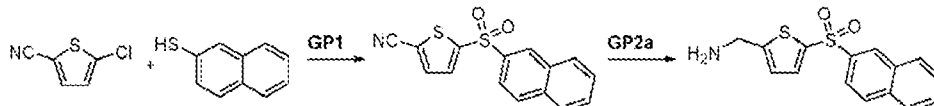


5-(Bencilsulfonil)tiofen-2-carbonitrilo se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP1 - a partir de i) 5-bromotiofen-2-carbonitrilo (150 µL, 1.35 mmol), bencilmercaptano (174 µL, 1.49 mmol), NaH (60% en aceite mineral; 59.5 mg, 1.49 mmol) y DMF (4.5 mL); 140 °C, 16 h. ii) m-CPBA (77%; 757 mg, 3.38 mmol) y DCM (4.5 mL); rt, 4 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→20%) para producir 5-(bencilsulfonil)tiofen-2-carbonitrilo como un sólido blanco (318 mg, 89%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.07 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 3H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 4.93 (s, 2H).

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP2a - a partir de BHs (1.0 M en THF; 1.10 mL, 1.10 mmol), 5-(bencilsulfonil)tiofen-2-carbonitrilo (151 mg, 0.570 mmol) y THF (2.8 mL); rt, 1 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (MeOH/DCM 0→20%) para producir el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (23 mg, 15%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38 - 7.26 (m, 3H), 7.21 -

7.15 (m, 3H), 6.84 (dt, $J = 3.8, 1.0$ Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.07 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 1.59 (s, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 158.50, 136.25, 135.25, 130.88, 129.00, 128.74, 128.52, 123.68, 64.15, 41.68. HRMS (ESI) para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): Calculado 268.0461; Observado 268.0462.

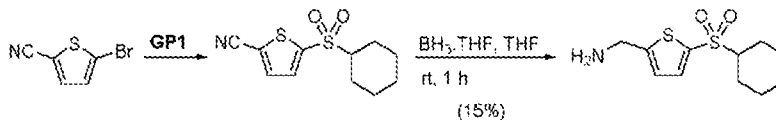
Ejemplo 2: (5-(Naftalen-2-ilsulfonil)tiofen-2-il)metanamina



5-(Naftalen-2-ilsulfonil)tiofen-2-carbonitrilo se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP1 - a partir de i) 5-clorotiofen-2-carbonitrilo (598 mg, 4.18 mmol), naftalen-2-tiol (670 mg, 4.18 mmol), K_2CO_3 (721 mg, 5.22 mmol) y DMF (11.6 mL); 130 °C, 16 h. ii) *m*-CPBA (77%; 1.95 g, 8.70 mmol) y DCM (17.4 mL); rt, 5 h. El producto crudo (sólido blanco; 517 mg, 41%) se utilizó en la transformación posterior sin purificación adicional. H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.95 - 7.90 (m, 2H), 7.73 - 7.64 (m, 3H), 7.55 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H).

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP2a - a partir de BHs (1.0 M en THF; 5.10 mL, 5.10 mmol), 5-(naftalen-2-ilsulfonil)tiofen-2-carbonitrilo (510 mg, 1.71 mmol) y THF (10 mL); rt, 3 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOH/ciclohexano 30→100%) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (273 mg, 54%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (s, 1H), 8.01 - 7.87 (m, 4H), 7.68 - 7.57 (m, 3H), 6.88 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 1.56 (s, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 158.24, 140.73, 139.30, 135.17, 133.73, 132.40, 129.75, 129.59, 129.25, 128.71, 128.06, 127.75, 123.82, 122.58, 41.68. HRMS (ESI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{S}_2$ ($[\text{M}-\text{NH}_2]^+$): Calculado 287.0195; Observado 287.0207.

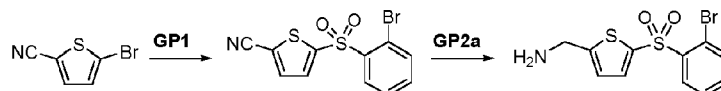
Ejemplo 3: (5-(Ciclohexilsulfonil)tiofen-2-il)metanamina



5-(Ciclohexilsulfonil)tiofen-2-carbonitrilo se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP1 - a partir de i) 5-bromotiofen-2-carbonitrilo (100 μL , 0.901 mmol), ciclohexilmercaptano (121 μL , 0.991 mmol), NaH (60% en aceite mineral; 39.6 mg, 0.985 mmol) y DMF (3.0 mL); 130 °C, 16 h. ii) *m*-CPBA (77%; 489 mg, 2.18 mmol) y DCM (15 mL); rt, 3 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→20%) para producir (ciclohexilsulfonil)tiofen-2-carbonitrilo como un sólido cristalino blanco (50 mg, 22%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.03 (tt, $J = 12.1, 3.4$ Hz, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.65 - 1.10 (m, 5H).

$\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1.0M en THF; 0.58 mL, 0.58 mmol) se añadió a una solución de 5-(ciclohexilsulfonil)tiofen-2-carbonitrilo (49 mg, 0.192 mmol) en THF (1.9 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Se añadió cuidadosamente MeOH para inactivar la reacción. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (MeOH/DCM 0→15%) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (12 mg, 24%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.95 (tt, $J = 12.1, 3.4$ Hz, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 2H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.68 (d, $J = 21.7$ Hz, 3H), 1.51 - 1.38 (m, 2H), 1.33 - 1.08 (m, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 158.07, 135.80, 135.11, 123.83, 64.77, 41.72, 25.97, 25.27, 25.19. HRMS (ESI) para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): Calculado 260.0773; Observado 260.0785.

Ejemplo 4: (5-(2-Bromofenilsulfonil)tiofen-2-il)metanamina

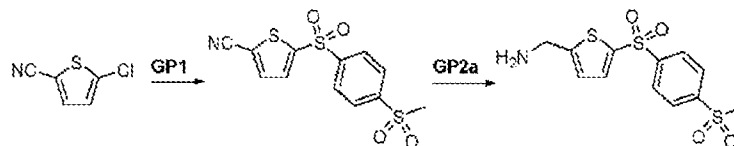


5-((2-Bromofenil)sulfonil)tiofen-2-carbonitrilo se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP1 - a partir de i) 5-bromotiofen-2-carbonitrilo (100 μL , 0.901 mmol), 2-bromobencenotiol (119 μL , 0.991 mmol), NaH (60% en aceite mineral; 39.6 mg, 0.985 mmol) y DMF (3.0 mL); 130 °C, 220 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→12%) para producir 5-((2-bromofenil)tio)tiofen-2-carbonitrilo como un sólido blanco (257 mg, 96%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.95 - 7.90 (m, 2H), 7.73 - 7.64 (m, 3H), 7.55 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H); ii) 5-((2-bromofenil)tio)tiofen-2-carbonitrilo (108 mg, 0.364 mmol), *m*-CPBA (77%; 204 mg, 0.910 mmol) y DCM (1.8 mL); rt, 5 h. El producto crudo (sólido blanco; 517 mg, 41%) se utilizó en la transformación posterior sin purificación adicional.

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP2a - a partir de BHs (1.0 M en THF; 1.10 mL, 1.10 mmol), 5-((2-bromofenil)sulfonil)tiofen-2-carbonitrilo (108 mg, 0.364 mmol) y THF (1.8 mL);

rt, 2 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (MeOH/DCM 0→20%) para producir un aceite incoloro (19 mg, 17%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 1.67 (br, 2H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 155.99, 144.77, 143.82, 133.31, 133.24, 132.58, 128.58, 126.13, 123.52, 119.99, 41.87.

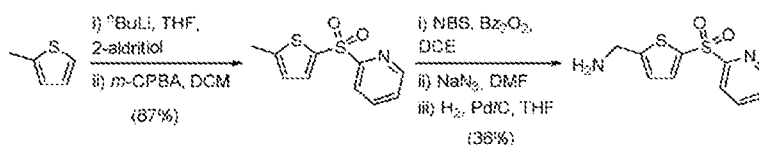
5 Ejemplo 5: (5-(4-(Metilsulfonil)fenilsulfonil)tiofen-2-il)metanamina



5-((4-(Metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-carbonitrilo se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP1 - a partir de i) 5-clorotiofen-2-carbonitrilo (500 mg, 3.48 mmol), 4-(metiltio)bencenotiol (599 mg, 3.83 mmol), K₂CO₃ (960 mg, 7.00 mmol) y DMF (11.6 mL); 120 °C, 16 h. ii) *m*-CPBA (77%; 3.90 g, 17.4 mmol) y DCM (23 mL); rt, 2 h. El producto se obtuvo como un sólido blanco que no requirió de purificación adicional (770 mg, 68%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.35 - 8.29 (m, 2H), 8.24 - 8.18 (m, 2H), 8.13 - 8.08 (m, 2H), 3.31 (s, 3H).

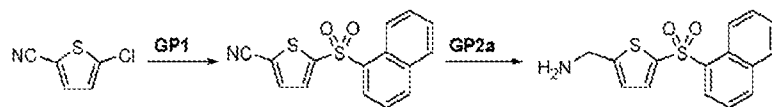
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP2a - a partir de BHs (1.0 M en THF; 8.40 mL, 8.40 mmol), 5-((4-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-carbonitrilo (921 mg, 2.81 mmol) y THF (18 mL); 50 °C, 3 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (MeOH/DCM 0→20%) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (310 mg, 34%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.19 - 8.15 (m, 2H), 8.11 - 8.06 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.93 (dt, *J* = 3.8, 1.0 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.61 (s, 2H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 160.12, 147.61, 144.80, 138.67, 134.95, 128.64, 128.46, 124.12, 44.41, 41.70. HRMS (ESI) para C₁₂H₁₄NO₄S₃ ([M+H]⁺): Calculado 332.0080; Observado 332.0070.

Ejemplo 6: (5-(Piridin-2-ilsulfonil)tiofen-2-il)metanamina



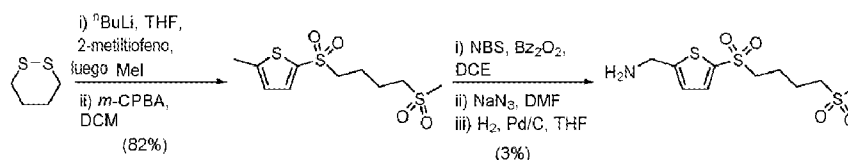
ⁿBuLi (2.5M en hexano; 2.18 mL, 5.45 mmol) se añadió a una solución de 2-metiltiofeno (530 µL, 5.45 mmol) en THF (23 mL) a -78 °C y la mezcla se calentó hasta -40 °C durante 30 min. Se añadió 1,2-Di(piridin-2-il)disulfano (2-aldritol) (1.0 g, 4.54 mmol) y la mezcla se calentó hasta rt durante 30 min. Se añadió H₂O (50 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 × 50 mL), se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→12%) para producir 2-((5-metiltiofen-2-il)tio)piridina como un aceite incoloro (913 mg, 97%). *m*-CPBA (77%; 750 mg, 3.36 mmol) se añadió en pequeñas porciones a una solución de 2-((5-metiltiofen-2-il)tio)piridina (303 mg, 1.46 mmol) en DCM (7.3 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 5 h. Se añadió DCM (30 mL). La fase orgánica se lavó con NaOH 1 M (3 × 20 mL), se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 10→40%) para producir 2-((5-metiltiofen-2-il)sulfonil)piridina como un sólido blanco (310 mg, 88%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.89 - 8.78 (m, 2H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 3.8, 0.9 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H).

Una mezcla de 2-((5-metiltiofen-2-il)sulfonil)piridina (310 mg, 1.30 mmol), peróxido de benzoilo (75%; 20.9 mg, 0.0648 mmol), *N*-Bromosuccinimida (253 mg, 1.42 mmol) y 1,2-dicloroetano (6.5 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 20→40%) para producir 2-((5-(bromometil)tiofen-2-il)sulfonil)piridina como un sólido blanco (294 mg, 71%). Una mezcla de 2-((5-(bromometil)tiofen-2-il)sulfonil)piridina (133 mg, 0.418 mmol), NaN₃ (32.6 mg, 0.502 mmol) y DMF (2.1 mL) se agitó a 70 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta rt, se añadió EtOAc (20 mL). La fase orgánica se lavó con 1:1 H₂O/salmuera (2 × 20 mL), se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 35→60%). El intermedio se disolvió en THF (2.1 mL) y luego se añadió Pd/C (10%; 44 mg, 0.0418 mmol). La mezcla se agitó a rt bajo atmósfera de H₂ (globo) durante 16 h, y posteriormente se filtró a través de celite. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (MeOH/DCM 0→20%) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (53 mg, 50%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.15 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.92 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J* = 7.6, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 6.92 (dt, *J* = 3.9, 1.0 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 1.62 (s, 2H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 159.60, 159.12, 150.48, 138.27, 136.95, 135.65, 127.01, 123.94, 121.78, 41.71. HRMS (ESI) para C₁₀H₁₁N₂O₂S₂ ([M+H]⁺): Calculado 255.0257; Observado 255.0276.

Ejemplo 7: (5-(Naftalen-1-ilsulfonil)tiofen-2-il)metanamina

5-(Naftalen-1-ilsulfonil)tiofen-2-carbonitrilo se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP1 - a partir de i) 5-clorotiofen-2-carbonitrilo (95 μ L, 0.901 mmol), naftalen-1-tiol (137 μ L, 0.991 mmol), K_2CO_3 (250 mg, 1.80 mmol) y DMF (3.0 mL); 120 °C, 16 h. ii) *m*-CPBA (77%; 504 mg, 2.25 mmol) y DCM (15 mL); rt, 16 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→15%) para producir un aceite incoloro (170 mg, 63%). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (m, 1H), 8.51 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.49 (d, J = 4.1 Hz, 1H).

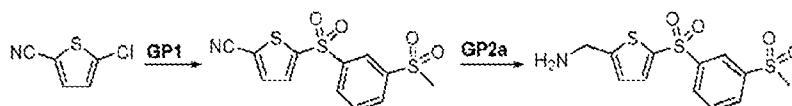
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP2a - a partir de BHs (1.0 M en THF; 1.10 mL, 1.10 mmol), 5-(naftalen-1-ilsulfonil)tiofen-2-carbonitrilo (110 mg, 0.367 mmol) y THF (1.8 mL); rt, 2 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (MeOH/DCM 0→20%) para producir un sólido cristalino blanco (25 mg, 23%). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (dd, J = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 6.84 (dt, J = 3.9, 1.0 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 1.58 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 157.61, 141.08, 137.18, 135.25, 134.40, 133.68, 129.61, 129.23, 128.54, 127.07, 124.65, 124.63, 123.50, 41.67. HRMS (ESI) para $C_{15}H_{11}O_2S_2$ ($[M-NH_2]^+$): Calculado 287.0195; Observado 287.0226.

Ejemplo 8: (5-(4-(Metilsulfonil)butilsulfonil)tiofen-2-il)metanamina

n -BuLi (2.5M en hexano; 1.53 mL, 3.82 mmol) se añadió a una solución de 2-metiltiofeno (372 μ L, 3.82 mmol) en THF (11.6 mL) a -78 °C y la mezcla se calentó hasta -40 °C durante 20 min. Una solución de 1,2-ditiano (417 mg, 3.48 mmol) en THF (5.8 mL) se añadió y la mezcla se calentó hasta rt durante 30 min. Mel (216 μ L, 3.82 mmol) se añadió posteriormente y la mezcla se agitó a rt durante 2 h adicionales. Se añadió H_2O (40 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 $\times$ 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 mL), se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→5%) para producir 2-metil-5-((4-(metiltio)butil)tio)tiofeno como un aceite color rosa (692 mg, 83%). *m*-CPBA (77%; 3.03 g, 13.5 mmol) se añadió en pequeñas porciones a una solución de 2-metil-5-((4-(metiltio)butil)tio)tiofeno (686 mg, 2.62 mmol) en DCM (10.5 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. Se añadió DCM (20 mL). La fase orgánica se lavó con NaOH 2 M (30 mL), se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir 2-metil-5-((4-(metilsulfonil)butil)sulfonil)tiofeno como un sólido blanco (863 mg, 99%). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 3.19 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.93 (br, 4H).

Una mezcla de 2-metil-5-((4-(metilsulfonil)butil)sulfonil)tiofeno (860 mg, 2.90 mmol), Bz_2O_2 (75%; 46.8 mg, 0.145 mmol), NBS (568 mg, 3.19 mmol) y DCE (14.5 mL) se agitó a 70 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto se disolvió en DMF (14.5 mL). Se añadió NaN_3 (226 mg, 3.40 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 5 h. Después de enfriar hasta rt, se añadió EtOAc (30 mL). La fase orgánica se lavó con 1:1 H_2O /salmuera (3 $\times$ 30 mL), se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/DCM 5→30%) para producir 2-(azidometil)-5-((4-(metilsulfonil)butil)sulfonil)tiofeno como un aceite incoloro (414 mg, 42%). Una mezcla de (azidometil)-5-((4-(metilsulfonil)butil)sulfonil)tiofeno (410 mg, 1.22 mmol) y Pd/C (10%; 129 mg, 0.122 mmol) en THF (6.1 mL) se agitó a rt bajo atmósfera de H_2 (globo) durante 16 h, y posteriormente se filtró a través de celite. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (MeOH/DCM 0→20%) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (27 mg, 6%). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.25 - 3.19 (m, 2H), 3.05 - 3.00 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.03 - 1.91 (m, 4H), 1.71 (s, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 158.73, 137.14, 134.65, 123.97, 56.81, 53.92, 41.63, 40.85, 22.16, 21.11. HRMS (ESI) para $C_{10}H_{18}NO_4S_3$ ($[M+H]^+$): Calculado 312.0393; Observado 312.0417.

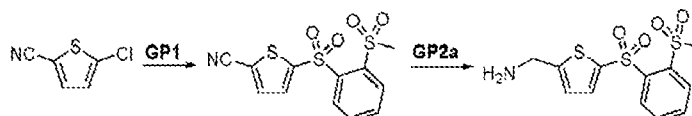
Ejemplo 9: (5-(3-(Metilsulfonil)fenilsulfonil)tiofen-2-il)metanamina



5-((3-(Metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-carbonitrilo se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP1 - a partir de i) 5-clorotiofen-2-carbonitrilo (120 μ L, 1.14 mmol), 3-(metiltio)bencenotiol (178 mg, 1.14 mmol), K_2CO_3 (157 mg, 1.14 mmol) y DMF (5.7 mL); 120 $^{\circ}C$, 16 h. ii) m-CPBA (77%; 1.15 g, 5.13 mmol) y DCM (5.7 mL); rt, 16 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/DCM 5 $\rightarrow$ 30%) para producir un sólido blanco (207 mg, 56%). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.28 (ddd, J = 7.9, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 8.23 (ddd, J = 7.9, 1.6, 1.1 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H).

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP2a - a partir de BHs (1.0 M en THF; 0.88 mL, 0.88 mmol), 5-((3-(Metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-carbonitrilo (96 mg, 0.293 mmol) y THF (1.5 mL); rt, 1 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (MeOH/DCM 0 $\rightarrow$ 20%) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (60 mg, 63%). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.24 (ddd, J = 7.9, 1.7, 1.1 Hz, 1H), 8.13 (ddd, J = 7.8, 1.7, 1.1 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.91 (dt, J = 3.9, 1.0 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.65 (s, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 160.00, 144.45, 142.31, 138.59, 134.88, 132.21, 131.73, 130.82, 126.38, 124.12, 44.45, 41.64. HRMS (ESI) para $C_{12}H_{11}O_4S_3$ ($[M-NH_2]^+$): Calculado 314.9814; Observado 314.9820.

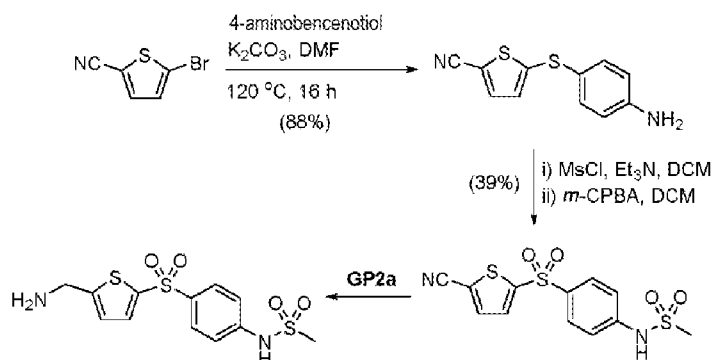
Ejemplo 10: (5-(2-(Metilsulfonil)fenilsulfonil)tiofen-2-il)metanamina



5-((2-(Metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-carbonitrilo se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP1 - a partir de i) 5-clorotiofen-2-carbonitrilo (87.8 μ L, 0.832 mmol), 2-(metiltio)bencenotiol (130 mg, 0.832 mmol), K_2CO_3 (172 mg, 1.25 mmol) y DMF (2.8 mL); 120 $^{\circ}C$, 16 h. ii) m-CPBA (77%; 839 mg, 3.74 mmol) y DCM (2.8 mL); rt, 6 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/DCM 5 $\rightarrow$ 30%) para producir un sólido blanco (46 mg, 17%). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 3H), 7.54 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H).

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP2a - a partir de BHs (1.0 M en THF; 0.41 mL, 0.41 mmol), 5-((2-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-carbonitrilo (45 mg, 0.137 mmol) y THF (0.8 mL); rt, 1 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (MeOH/DCM 0 $\rightarrow$ 20%) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (17 mg, 39%). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 6.88 (dt, J = 3.9, 0.9 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.59 (s, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 159.33, 142.15, 139.62, 138.92, 136.80, 134.50, 134.07, 132.79, 132.44, 123.74, 45.73, 41.73. HRMS (ESI) para $C_{12}H_{14}NO_4S_3$ ($[M+H]^+$): Calculado 332.0080; Observado 332.0108.

Ejemplo 11: N-(4-(5-(Aminometil)tiofen-2-ilsulfonil)fenil)metanosulfonamida



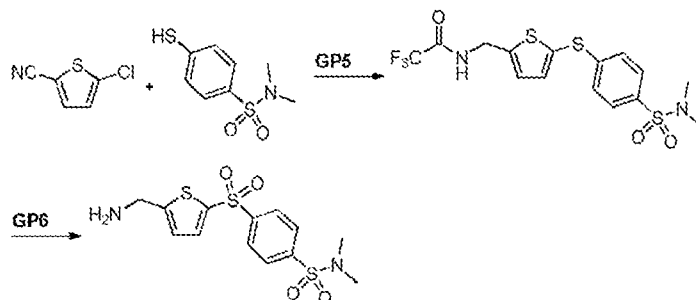
Una mezcla de 5-bromotiofen-2-carbonitrilo (324 mg, 1.72 mmol), K_2CO_3 (476 mg, 3.44 mmol) y 4-aminobencenotiol (237 mg, 1.89 mmol) en DMF (5.8 mL) se agitó a 120 $^{\circ}C$ durante 16 h. Después de enfriar hasta rt, se añadió EtOAc (20 mL). La fase orgánica se lavó con 1:1 H_2O /salmuera (3 $\times$ 20 mL), se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 5 $\rightarrow$ 40%) para producir 5-((4-(aminometil)tio)fen-2-carbonitrilo como un

sólido color naranja (353 mg, 88%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.92 (br, 2H).

Una mezcla de 5-((4-aminofenil)tio)tiófen-2-carbonitrilo (120 mg, 0.517 mmol), MsCl (44.0 μL , 0.568 mmol) y piridina (1.7 mL) se agitó a rt durante 16 h. Se añadió HCl 2 M (30 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 $\times$ 20 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se disolvió en DCM (2.6 mL). Se añadió *m*-CPBA (77%; 254 mg, 1.14 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante 5 h. Se añadió NaHCO_3 sat. (40 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 $\times$ 40 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (MeOH/DCM 0 $\rightarrow$ 15%) para producir *N*-4-((5-cianotiofen-2-il)sulfonyl)fenil)metanosulfonamida como un sólido blanco (69 mg, 39%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 3H), 7.09 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.05 (s, 3H).

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP2a - a partir de BHs (1.0 M en THF; 0.61 mL, 0.61 mmol), *N*-4-((5-cianotiofen-2-il)sulfonyl)fenil)metanosulfonamida (69 mg, 0.202 mmol) y THF (0.6 mL); rt, 1 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (MeOH/DCM 5 $\rightarrow$ 25%) para producir el compuesto del título como un sólido color amarillo (2 mg, 3%). ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.90 - 7.84 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.03 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, MeOD) δ 156.79, 146.06, 142.74, 136.92, 134.52, 130.00, 126.62, 119.69, 41.34, 40.06. HRMS (ESI) para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): Calculado 347.0188; Observado 347.0190.

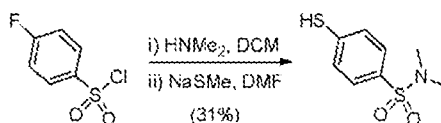
Ejemplo 12: 4-((5-(Aminometil)tiófen-2-il)sulfonyl)-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida



N-((5-((4-(*N,N*-Dimetilsulfamoyl)fenil)tio)tiófen-2-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP5 - a partir de i) 5-clorotiofen-2-carbonitrilo (171 mg, 1.19 mmol), 4-mercapto-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida (235 mg, 1.08 mmol), K_2CO_3 (224 mg, 1.62 mmol) y DMF (3.6 mL); 130 $^\circ\text{C}$, 16 h. La cromatografía ($\text{EtOAc}/\text{ciclohexano}$ 0 $\rightarrow$ 35%), 166 mg, 47%. ii) 4-((5-cianotiofen-2-il)tio)-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida (160 mg, 0.494 mmol), BHs (1.0 M en THF; 1.48 mL, 1.48 mmol), THF (3.0 mL); rt, 1 h. iii) TFAA (82.4 μL , 0.593 mmol), Et_3N (89.5 μL , 0.642 mmol), DCM (3.0 mL); rt, 1 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ($\text{EtOAc}/\text{ciclohexano}$ 5 $\rightarrow$ 45%) para producir *N*-((5-((4-(*N,N*-dimetilsulfamoyl)fenil)tio)tiófen-2-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida como un sólido blanco (146 mg, 70% en 2 pasos). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.32 (br, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 3H), 7.04 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.68 (s, 6H).

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP6 - a partir de i) *N*-((5-((4-(*N,N*-dimetilsulfamoyl)fenil)tio)tiófen-2-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida (146 mg, 0.344 mmol), *m*-CPBA (77%; 170 mg, 0.758 mmol), DCM (2.5 mL); rt, 16 h; cromatografía ($\text{EtOAc}/\text{ciclohexano}$ 10 $\rightarrow$ 60%). ii) NH_3 7 N en MeOH (3.0 mL); rt, 16 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (MeOH/DCM 0 $\rightarrow$ 10%) para producir un sólido blanco (63 mg, 68% en 2 pasos). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.16 - 8.12 (m, 2H), 7.93 - 7.89 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 4.10 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 2.76 (s, 6H), 1.57 (s, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 159.82, 146.47, 140.71, 138.96, 134.80, 128.64, 128.17, 124.09, 41.74, 37.93. HRMS (ESI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{S}_3$ ($[\text{M}-\text{NH}_2]^+$): Calculado 344.0080; Observado 344.0123.

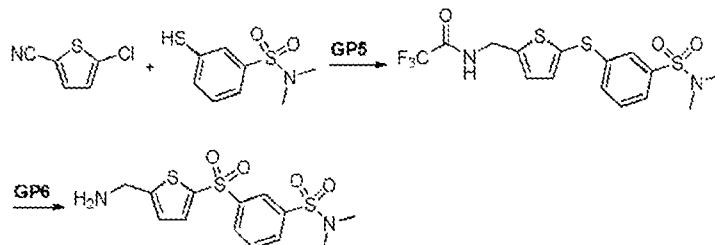
4-Mercapto-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida



Una mezcla de cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonyl (2.0 g, 10.3 mmol), HNMe_2 (2.0 M en MeOH ; 11.0 mL, 22.0 mmol) y DCM (11.0 mL) se agitó a rt durante 5 min. Se añadió DCM (30 mL). La fase orgánica se lavó con 1 M HCl (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir 4-fluoro-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida como un sólido blanco (2.12 g, cuant.). Una mezcla de 4-fluoro-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida (1.50 g, 7.39 mmol), NaSMe (2.08 g, 29.7 mmol) y DMF

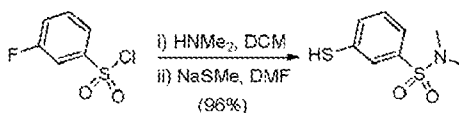
- (9.0 mL) se agitó a 170 °C en un tubo sellado durante 16 h. Después de enfriar hasta rt, se añadió NaOH 1 M (40 mL). La fase acuosa se lavó con Et₂O (2 × 40 mL), se acidificó hasta pH <2 con HCl 2 M y luego se extrajo con Et₂O (3 × 40 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir 4-mercapto-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida como un aceite color naranja (503 mg, 31%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 3.67 (s, 1H), 2.71 (s, 6H).

Ejemplo 13: 3-((5-(Aminometil)tiofen-2-il)sulfonyl)-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida



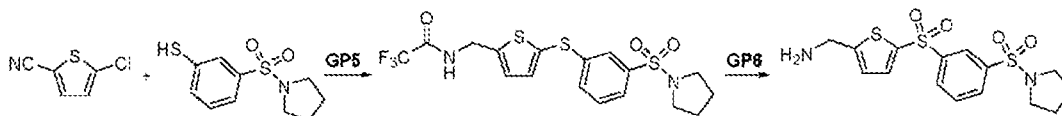
- N*-((5-((3-(*N,N*-dimetilsulfamoyl)fenil)tio)tiofen-2-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP5 - a partir de i) 5-clorotiofen-2-carbonitrilo (326 mg, 2.27 mmol), 3-mercapto-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida (492 mg, 2.27 mmol), K₂CO₃ (469 mg, 3.40 mmol) y DMF (7.6 mL); 130 °C, 16 h. Producido - 316 mg, 43%. ii) 3-((5-cianotiofen-2-il)tio)-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida (310 mg, 0.957 mmol), BHs (1.0 M en THF; 2.90 mL, 2.90 mmol), THF (5.8 mL); rt, 1 h. iii) TFAA (200 µL, 1.44 mmol), Et₃N (267 µL, 1.91 mmol), DCM (3.2 mL); rt, 16 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 5→60%) para producir una goma de color naranja claro (191 mg, 44%).
- El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP6 - a partir de i) *N*-((5-((3-(*N,N*-dimetilsulfamoyl)fenil)tio)tiofen-2-il)metil)-2,2,2-trifluoroacetamida (187 mg, 0.410 mmol), *m*-CPBA (77%; 202 mg, 0.901 mmol), DCM (2.7 mL); rt, 6 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→60%). ii) NH₃ 7 N en MeOH (4.0 mL); rt, 16 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOH/ciclohexano 5→60%) para producir un aceite color naranja (40 mg, 40%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.20 (ddd, *J* = 7.9, 1.7, 1.1 Hz, 1H), 7.97 (ddd, *J* = 7.8, 1.6, 1.2 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.94 (dt, *J* = 3.8, 1.0 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 0.6 Hz, 2H), 2.76 (s, 6H), 1.79 (s, 2H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 159.48, 144.13, 139.00, 137.85, 134.70, 131.86, 131.20, 130.46, 126.36, 124.20, 41.62, 37.95. HRMS (ESI) para C₁₃H₁₇N₂O₄S₃ ([M+H]⁺): Calculado 361.0345; Observado 361.0350.

3-Mercapto-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida



- Una mezcla de cloruro de 3-fluorobenceno-1-sulfonyl (1.0 g, 5.14 mmol), HNMe₂ (2.0 M en MeOH; 5.4 mL, 10.8 mmol) y DCM (17.0 mL) se agitó a rt durante 5 min. Se añadió DCM (30 mL). La fase orgánica se lavó con 1 M HCl (50 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir 3-fluoro-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida como un sólido blanco (1.03 g, 99%). Una mezcla de 3-fluoro-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida (0.90 g, 4.43 mmol), NaSMe (1.24 g, 17.7 mmol) y DMF (5.5 mL) se agitó a 165 °C en un tubo sellado durante 16 h. Después de enfriar hasta rt, se añadió Et₂O (50 mL). La fase orgánica se extrajo con NaOH 1 M (2 × 30 mL). La fase acuosa combinada se acidificó hasta pH <4 con HCl 2 M y luego se extrajo con Et₂O (3 × 40 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir 3-mercapto-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida como un sólido cristalino de color amarillo claro (903 mg, 97%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 7.9, 1.7, 1.2 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 2.74 (s, 6H).

Ejemplo 14: 5-((3-(Pirrolidin-1-ilsulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metanamina

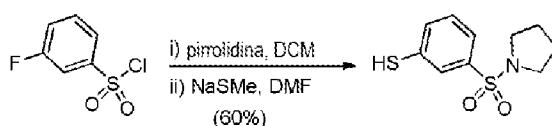


- 2,2,2-Trifluoro-*N*-((5-((3-(pirrolidin-1-ilsulfonyl)fenil)tio)tiofen-2-il)metil)acetamida se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP5 - a partir de i) 5-bromotiofen-2-carbonitrilo (211 mg, 1.12 mmol), 3-(pirrolidin-1-ilsulfonyl)bencenotiol (300 mg, 1.23 mmol), K₂CO₃ (255 mg, 1.85 mmol) y DMF (4.1 mL); 125 °C, 16 h. La cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→50%), 107 mg, 27%. ii) 5-((3-(pirrolidin-1-ilsulfonyl)fenil)tio)tiofen-2-

carbonitrilo (107 mg, 0.305 mmol), BHs (1.0 M en THF; 0.86 mL, 0.86 mmol), THF (1.5 mL); rt, 1 h. iii) TFAA (85 μ L, 0.61 mmol), Et₃N (106 μ L, 0.760 mmol), DCM (1.5 mL); rt, 2 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 5→50%) para producir un aceite color amarillo (107 mg, 78% en 2 pasos).

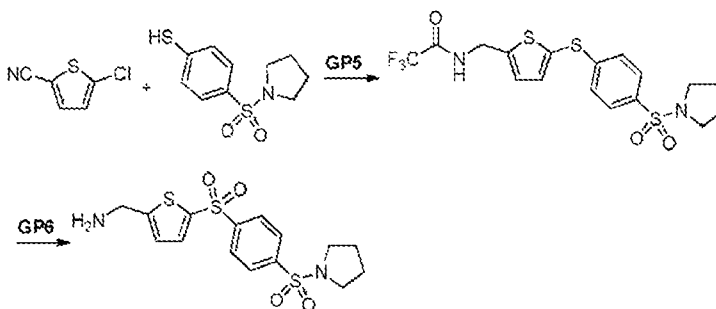
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP6 - a partir de i) 2,2,2-trifluoro-*N*-((5-((3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)tio)tiofen-2-il)metil)acetamida (107 mg, 0.238 mmol), m-CPBA (77%; 117 mg, 0.523 mmol), DCM (1.6 mL); rt, 4 h. ii) NH₃ 7 N en MeOH (3.0 mL); rt, 16 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOH/ciclohexano 5→40%) para producir un sólido blanco (49 mg, 51%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (br, 1H), 8.16 (m, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.00 (m, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 6.90 (br, 1H), 4.07 (br, 2H), 3.25 (br, 4H), 1.78 (br, 4H), 1.64 (br, 2H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 159.69, 144.01, 139.17, 138.94, 134.64, 131.61, 131.00, 130.42, 126.07, 124.06, 48.17, 41.64, 25.40. HRMS (ESI) para C₁₅H₁₉N₂O₄S₃ ([M+H]⁺): Calculado 387.0502; Observado 387.0493.

3-(Pirrolidin-1-ilsulfonil)bencenotiol



Una mezcla de cloruro de 3-fluorobenceno-1-sulfonilo (1.0 g, 5.14 mmol), pirrolidina (0.99 mL, 11.8 mmol) y DCM (10.3 mL) se agitó a rt durante 15 min. Se añadió EtOAc (40 mL). La fase orgánica se lavó con 1 M HCl (3 × 30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir 1-((3-fluorofenil)sulfonil)pirrolidina (cuant.). 566 mg (2.47 mmol) del producto crudo se disolvió en DMF (4.9 mL). Se añadió NaSMe (692 mg, 9.89 mmol) y la mezcla se agitó a 165 °C en un tubo sellado durante 16 h. Después de enfriar hasta rt, se añadió Et₂O (60 mL). La fase orgánica se lavó con 1:1 1 M HCl/salmuera (3 × 30 mL), se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir 3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bencenotiol como un sólido de color marrón claro (751 mg, 60%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.89 - 7.82 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 4H), 1.85 - 1.73 (m, 4H), 1.56 (s, 1H).

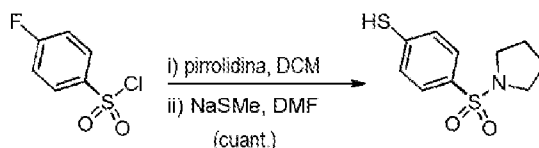
Ejemplo 15: (5-((4-(Pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metanamina



2,2,2-Trifluoro-*N*-((5-((4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)tio)tiofen-2-il)metil)acetamida se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP5 - a partir de i) 5-clorotiofen-2-carbonitrilo (161 mg, 1.12 mmol), 4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bencenotiol (300 mg, 1.23 mmol), K₂CO₃ (255 mg, 1.85 mmol) y DMF (4.1 mL); 125 °C, 16 h. La cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→50%), 98 mg, 25%. ii) 5-((4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)tio)tiofen-2-carbonitrilo (98 mg, 0.279 mmol), BHs (1.0 M en THF; 0.86 mL, 0.86 mmol), THF (1.5 mL); rt, 1 h. iii) TFAA (78 μ L, 0.559 mmol), Et₃N (97 μ L, 0.699 mmol), DCM (1.3 mL); rt, 2 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 5→50%) para producir un sólido blanco (91 mg, 72%).

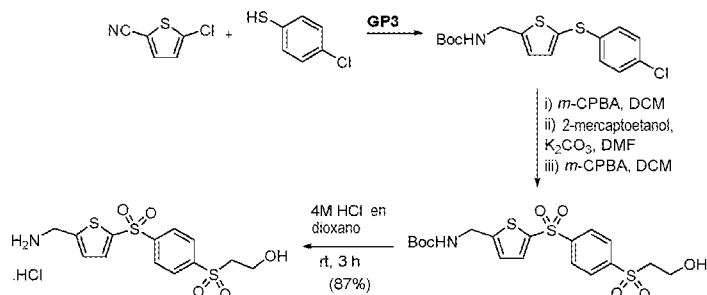
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP6 - a partir de i) 2,2,2-trifluoro-*N*-((5-((4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)tio)tiofen-2-il)metil)acetamida (91 mg, 0.202 mmol), m-CPBA (77%; 100 mg, 0.444 mmol), DCM (1.4 mL); rt, 4 h. ii) NH₃ 7 N en MeOH (3.0 mL); rt, 16 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOH/ciclohexano 5→40%, luego 100%) para producir un sólido blanco (38 mg, 49%). ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.20 - 8.15 (m, 2H), 8.04 - 8.00 (m, 2H), 7.70 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.27 - 3.22 (m, 4H), 1.79 - 1.73 (m, 4H). ¹³C RMN (126 MHz, MeOD) δ 159.72, 147.61, 143.08, 140.37, 136.09, 129.69, 129.18, 126.59, 49.15, 41.66, 26.28. HRMS (ESI) para C₁₅H₁₉N₂O₄S₃ ([M+H]⁺): Calculado 387.0502; Observado 387.0489.

4-(Pirrolidin-1-ilsulfonil)bencenotiol



Una mezcla de cloruro de 3-fluorobenceno-1-sulfonyl (1.0 g, 5.14 mmol), pirrolidina (0.99 mL, 11.8 mmol) y DCM (10.3 mL) se agitó a rt durante 15 min. Se añadió EtOAc (50 mL). La fase orgánica se lavó con 1 M HCl (3 × 30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir 1-((4-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidina (cuant.). 504 mg (2.21 mmol) de este intermedio se disolvió en DMF (4.4 mL). Se añadió NaSMe (616 mg, 8.79 mmol) y la mezcla se agitó a 165 °C en un tubo sellado durante 16 h. Después de enfriar hasta rt, se añadió EtzO (40 mL). La capa acuosa se extrajo con NaOH 1 M (3 × 30 mL). La capa acuosa combinada se acidificó hasta pH<4 y se extrajo con EtOAc (3 × 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con 1:1 H₂O/salmuera (60 mL), se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir 4-(pirrolidin-1-ilsulfonyl)benzenotiol como un aceite color marrón (552 mg, cuant.). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 4H), 1.83 - 1.71 (m, 4H).

Ejemplo 16: Clorhidrato de 2-((4-((5-(Aminometil)tiofen-2-il)sulfonyl)fenil)sulfonyl)etanol



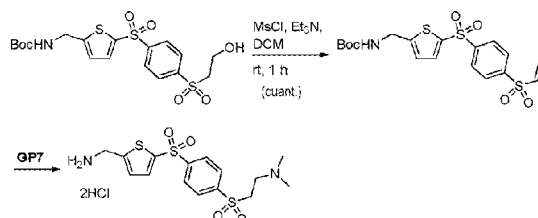
((5-((4-clorofenil)tio)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP3 - a partir de i) 5-clorotiofen-2-carbonitrilo (1.0 g, 6.96 mmol), 4-clorotiofenol (1.21 mg, 8.36 mmol), K₂CO₃ (1.73 g, 12.5 mmol) y DMF (17.5 mL); 130 °C, 16 h. La cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→5%), 882 mg, 52%. ii) 5-((4-clorofenil)tio)tiofen-2-carbonitrilo (878 mg, 3.49 mmol), BHs (1.0 M en THF; 10.5 mL, 10.5 mmol), THF (21 mL); rt, 1 h. iii) BoczO (1.14 g, 5.22 mmol), Et₃N (0.97 mL, 6.97 mmol), DCM (11.6 mL); rt, 16 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→30%) para producir un aceite color amarillo, que se utilizó inmediatamente en la transformación posterior.

((5-((4-clorofenil)tio)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (del paso anterior) se disolvió en DCM (17.0 mL). Se añadió *m*-CPBA (77%; 1.95 g, 8.71 mmol) en porciones pequeñas y la mezcla se agitó a rt durante 5 h. Se añadió EtOAc (60 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. (3 × 50 mL), se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→50%) para producir ((5-((4-clorofenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo como un sólido color amarillo claro (980 mg, 73%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.04 (br, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H). Una mezcla de ((5-((4-clorofenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (2.0 g, 5.15 mmol), K₂CO₃ (2.13 g, 15.5 mmol) y 2-mercaptoetanol (0.90 mL, 12.9 mmol) en DMF (34 mL) se agitó a 50 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta rt, se añadió EtOAc (100 mL). La fase orgánica se lavó con 1:1 H₂O/salmuera (5 × 80 mL), se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se disolvió en DCM (26 mL). Se añadió *m*-CPBA (77%; 2.66 g, 18.6 mmol) en porciones pequeñas y la mezcla se agitó a rt durante 2 h. Se añadió EtOAc (90 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. (4 × 90 mL), se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 10→60%) para producir ((5-((4-((2-hidroxietil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo como una espuma blanca (1.46 g, 61%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.20 - 8.14 (m, 2H), 8.11 - 8.04 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.07 (br, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 3.44 - 3.30 (m, 2H), 2.51 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).

Una mezcla de ((5-((4-((2-hidroxietil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (52 mg, 0.113 mmol) y HCl 4 M en dioxano (3.0 mL) se agitó a rt durante 3 h. Los sólidos se filtraron, se lavaron con EtOAc y luego se redisolviaron con metanol caliente. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir el

compuesto del título como un sólido blanco (39 mg, 87%). ^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ 8.37 - 8.29 (m, 2H), 8.27 - 8.19 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.03 - 3.95 (m, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, D_2O) δ 146.18, 144.20, 140.94, 136.69, 131.43, 130.19, 129.18, 58.15, 55.77, 38.19. HRMS (ESI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{S}_3$ ($[\text{M}-\text{NH}_2]^+$): Calculado 344.9920; Observado 344.9917.

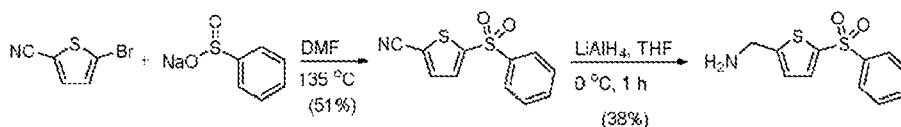
5 Ejemplo 17: dihidrocloruro de 2-((4-((5-(Aminometil)tiofen-2-il)sulfonil)fenil)sulfonil)-N,N-dimetiletanamina



MsCl (109 μL , 1.41 mmol) se añadió a una solución de ((5-((4-((2-hidroxietil)sulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (500 mg, 1.08 mmol) y Et_3N (453 μL , 3.25 mmol) en DCM (5.4 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Se añadió EtOAc (30 mL). La solución orgánica se lavó con 1:1 H_2O /salmuera (3 $\times$ 30 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. ((5-((4-((vinilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo Se obtuvo como una espuma de color amarillo claro (485 mg, cuant.) y se utilizó en la transformación posterior sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.56 (H, 1H), 6.92 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 16.5, 9.7 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.27 (br, 1H), 4.53 - 4.31 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP7 - a partir de i) ((5-((4-((vinilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (72 mg, 0.162 mmol), Me_2NH (2.0 M en MeOH; 89 μL , 0.179 mmol) y DCM (0.8 mL); rt, 16 h. La cromatografía (EtOH/ciclohexano 5 $\rightarrow$ 80%). ii) 4.0 M HCl en dioxano (4 mL); rt, 16 h. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (62 mg, 94%), que no requirió purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ 8.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.99 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.95 (br s, 6H). HRMS (ESI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): Calculado 389.0658; Observado 389.1300.

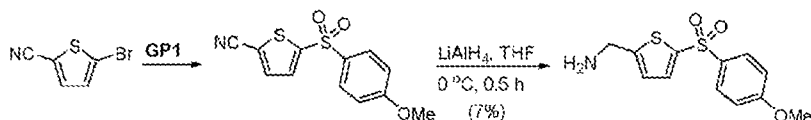
Ejemplo 18: (5-(Fenilsulfonil)tiofen-2-il)metanamina



Una mezcla de 5-bromotiofen-2-carbonitrilo (100 mg, 0.532 mmol), bencenosulfonato de sodio (138 mg, 0.691 mmol) y DMF (1.0 mL) se agitó a 135 $^\circ\text{C}$ durante 16 h. Después de enfriar hasta rt, se añadió EtOAc (10 mL). La fase orgánica se lavó con H_2O (2 $\times$ 10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0 $\rightarrow$ 20%) para producir 5-(fenilsulfonil)tiofen-2-carbonitrilo como un sólido cristalino blanco (67 mg, 51%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.03 - 7.98 (m, 2H), 7.70 - 7.53 (m, 5H).

Una mezcla de 5-(fenilsulfonil)tiofen-2-carbonitrilo (39 mg, 0.156 mmol), LiAlH_4 (1.0 M en THF; 160 μL , 0.160 mmol) y THF (1.6 mL) se agitó a 0 $^\circ\text{C}$ durante 1 h. Se añadió lentamente H_2O (5 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 $\times$ 8 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre MgSO_4 , filtered. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (NH_3 7 N en MeOH/DCM 0 $\rightarrow$ 60%) para producir el compuesto del título como un sólido cristalino de color marrón claro (15 mg, 38%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.63 - 7.48 (m, 4H), 6.88 (dt, J = 3.8, 1.0 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 1.58 (s, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 158.19, 142.50, 140.63, 133.70, 133.26, 129.39, 127.41, 123.80, 41.71. HRMS (ESI) para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{S}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): Calculado 254.0304; Observado 254.0309.

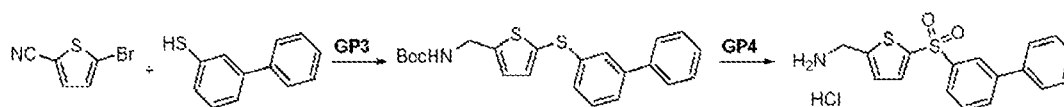
40 Ejemplo 19: (5-(4-Metoxifenilsulfonil)tiofen-2-il)metanamina



5-((4-metoxifenil)sulfonyl)tiofen-2-carbonitrilo se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP1 - a partir de i) 5-bromotiofen-2-carbonitrilo (89 μ L, 0.796 mmol), 4-metoxitiofenol (117 μ L, 0.955 mmol), K_2CO_3 (220 mg, 1.59 mmol) y DMF (2.7 mL); 140 °C, 20 h. ii) m-CPBA (77%; 249 mg, 1.11 mmol) y DCM (1.7 mL); rt, 16 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 10 $\rightarrow$ 20%) para producir un sólido blanco (113 mg, 51%). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H).

Una mezcla de 5-((4-metoxifenil)sulfonyl)tiofen-2-carbonitrilo (113 mg, 0.405 mmol), $LiAlH_4$ (2.0 M en THF; 200 μ L, 0.400 mmol) y THF (1.6 mL) se agitó a 0 °C durante 1 h. e añadió lentamente H_2O (5 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 $\times$ 8 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (MeOH/DCM 0 $\rightarrow$ 20%) para producir el compuesto del título como un aceite color naranja (8 mg, 7%). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 - 7.83 (m, 2H), 7.51 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.06 - 6.95 (m, 2H), 6.86 - 6.83 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.85 (s, 4H), 2.13 - 1.33 (br, 2H), ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 163.53, 157.36, 141.70, 134.09, 132.95, 129.68, 123.70, 114.63, 55.80, 41.71. HRMS (ESI) para $C_{12}H_{13}NO_3S_2$ ($[M+H]^+$): Calculado 284.0410; Observado 284.0414.

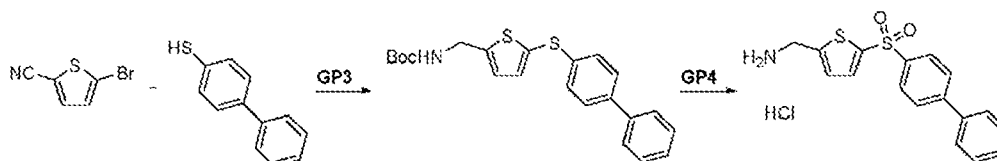
Ejemplo 20: Clorhidrato de 5-(Bifenil-3-ilsulfonyl)tiofen-2-il)metanamina



((5-([1,1'-bifenil]-3-iltio)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP3 - a partir de i) 5-bromotiofen-2-carbonitrilo (160 mg, 1.11 mmol), [1,1'-bifenil]-3-tiol (223 mg, 1.22 mmol), K_2CO_3 (308 mg, 2.23 mmol) y DMF (4.6 mL); 120 °C, 16 h; 327 mg, 92%. ii) 2-(5-([1,1'-bifenil]-3-iltio)tiofen-2-il)acetonitrilo (264 mg, 0.910 mmol), BHs (1.0 M en THF; 2.7 mL, 2.70 mmol), THF (2.7 mL); rt, 1 h. iii) Boc_2O (590 mg, 2.70 mmol), Et_3N (250 μ L, 1.80 mmol), DCM (3.5 mL); rt, 16 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0 $\rightarrow$ 30%) para producir ((5-([1,1'-bifenil]-3-iltio)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo como un aceite color amarillo (64 mg, 18%). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.43-7.33 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 6.93 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 1.50 (s, 9H).

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) ((5-([1,1'-bifenil]-3-iltio)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (64 mg, 0.161 mmol), m-CPBA (77%; 69 mg, 0.402 mmol), DCM (2.0 mL); 45 °C, 1.5 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0 $\rightarrow$ 30%). ii) HCl 4 M en dioxano (8.0 mL); rt, 16 h. El precipitado blanco se filtró y se lavó con exceso de EtOAc. Se disolvió luego en MeOH y se evaporó bajo presión reducida para producir un sólido blanco (25mg, 42% durante dos pasos). 1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.19 (m, 1H), 7.99 (ddd, J = 7.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.96 (ddd, J = 7.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.32 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 144.2, 143.8, 142.8, 142.4, 138.8, 133.8, 131.9, 130.3, 130.1, 128.9, 128.2, 126.7, 125.7, 125.1, 37.1. LC-MS (m/z): 313 (100).

Ejemplo 21: Clorhidrato de (5-(Bifenil-4-ilsulfonyl)tiofen-2-il)metanamina

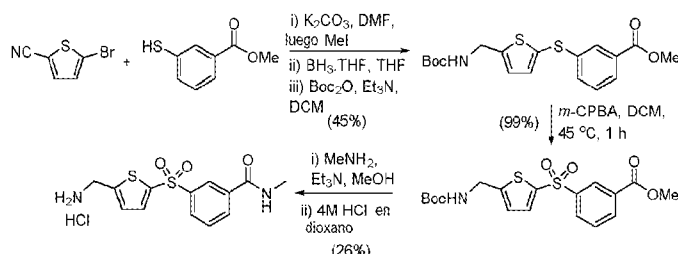


((5-([1,1'-bifenil]-4-iltio)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP3 - a partir de i) 5-clorotiofen-2-carbonitrilo (168 mg, 1.17 mmol), [1,1'-bifenil]-4-tiol (235 mg, 1.29 mmol), K_2CO_3 (356 mg, 2.58 mmol) y DMF (4.6 mL); 120 °C, 16 h. La cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0 $\rightarrow$ 20%), 348 mg, 92%. ii) 2-(5-([1,1'-bifenil]-4-iltio)tiofen-2-il)acetonitrilo (387 mg, 1.32 mmol), BHs (1.0 M en THF; 4.0 mL, 4.00 mmol), THF (4.0 mL); rt, 4 h. iii) Boc_2O (865 mg, 3.97 mmol), Et_3N (370 μ L, 2.65 mmol), DCM (5.1 mL); rt, 16 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0 $\rightarrow$ 30%) para producir ((5-([1,1'-bifenil]-4-iltio)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo como un aceite color amarillo (264 mg, 50% en 2 pasos). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 1.46 (s, 9H).

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) ((5-([1,1'-bifenil]-4-iltio)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (246 mg, 0.690 mmol), m-CPBA (300 mg, 1.74 mmol), DCM (8.0 mL); 45 °C, 1 h; cromatografía (MeOH/DCM 0 $\rightarrow$ 5%). ii) HCl 4 M en dioxano (20 mL); rt, 16 h. El precipitado blanco se filtró y se lavó con exceso de EtOAc. Se disolvió luego en MeOH y se evaporó bajo presión reducida para producir un sólido blanco (60mg, 26% durante dos pasos). 1H RMN (500 MHz, MeOD) δ

8.06 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 7.76 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.38 (s, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, MeOD) δ 146.6, 144.7, 143.6, 140.1, 138.8, 133.4, 130.1, 128.8, 128.5, 127.7, 127.6, 126.9, 37.2. LC-MS (m/z): 313 (100).

Ejemplo 22: Clorhidrato de 3-((5-(Aminometil)tiofen-2-ilsulfonil)-N-metilbenzamida



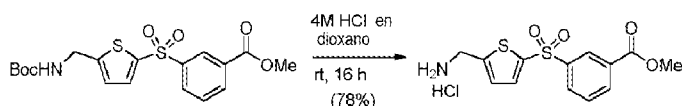
5

Una mezcla de 5-bromotiofen-2-carbonitrilo (406 mg, 2.83 mmol), ácido 3-mercaptobenzoico (479 mg, 3.11 mmol), y K_2CO_3 (781 mg, 5.65 mmol) en DMF (11 mL) se agitó a 120 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta rt, se añadieron MeI (406 μL , 6.52 mmol) y K_2CO_3 (273 mg, 1.98 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. Se añadió más MeI (406 μL) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1.5 h adicionales. Se añadió EtOAc y la fase orgánica se lavó con H_2O /salmuera 1:1 (3 $\times$), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía (DCM) para producir 3-((5-(cianometil)tiofen-2-il)tio)benzoato de metilo como un aceite color marrón (611 mg, 78%). A una solución de 3-((5-(cianometil)tiofen-2-il)tio)benzoato de metilo (611 mg, 2.22 mmol) en THF (20 mL) se añadió complejo $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ (1.0 M en THF; 6.6 mL, 6.60 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 1 h, y luego se inactivó con EtOH. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h antes de eliminar el disolvente bajo presión reducida. Se añadió DCM (40 mL), seguido por Et_3N (620 μL , 4.45 mmol) y Boc_2O (1.45 g, 6.65 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 16 h y luego se diluyó con DCM. La fase orgánica se lavó con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0 $\rightarrow$ 30%) para producir 3-((5-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiofen-2-il)tio)benzoato de metilo como un aceite de color amarillo pegajoso (482 mg, 57%). ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.75 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

Se añadió m-CPBA (77%; 548 mg, 2.44 mmol) en porciones a una solución de 3-((5-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiofen-2-il)tio)benzoato de metilo (482 mg, 1.27 mmol) en DCM (16 mL) y la mezcla se agitó a 45 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta rt, se añadió EtOAc. La capa orgánica se lavó con $\text{H}_2\text{O}/\text{NaHCO}_3$ 1:1 (3 $\times$), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (MeOH/DCM 0 $\rightarrow$ 5%) para producir 3-((5-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiofen-2-il)sulfonil)benzoato de metilo como un aceite color naranja pegajoso. (520 mg, 99%). ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.52 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.65 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

Una solución de 3-((5-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiofen-2-il)sulfonil)benzoato de metilo (100 mg, 0.263 mmol), metilamina en metanol (10 mL) y Et_3N (200 μL , 1.43 mmol) se agitó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar hasta rt, el disolvente se evaporó y se añadió posteriormente DCM. La fase orgánica se lavó con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (MeOH/DCM 0 $\rightarrow$ 5%) para producir 5-(3-(metilcarbamoil)fenilsulfonil)tiofen-2-il)metilcarbamoato de terc-butilo, que se trató con HCl 4 M en dioxano (2.0 mL). La mezcla se agitó a rt durante 16 h. Se aisló el precipitado blanco, se lavó con exceso de EtOAc y luego se disolvió en MeOH. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir el clorhidrato del título como un sólido blanco (27 mg, 26% durante dos pasos). ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.43 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.16 (ddd, $J = 7.8, 1.9, 1.2$ Hz, 1H), 8.09 (ddd, $J = 7.8, 1.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.94 (s, 3H). HRMS calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 311.0519; enontrado 311.0497.

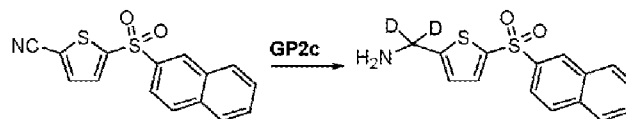
Ejemplo 23: Clorhidrato de 3-((5-(aminometil)tiofen-2-il)sulfonil)benzoato metilo



Una mezcla de 3-((5-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiofen-2-il)sulfonil)benzoato de metilo (80 mg, 0.195 mmol) en HCl 4 M en dioxano (2.0 mL) se agitó a rt durante 16 h. El precipitado blanco se aisló, se lavó con

exceso de EtOAc y luego se disolvió en MeOH. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir clorhidrato del título como un sólido blanco (52 mg, 78%). ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.55 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (ddd, J = 7.9, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 8.24 (ddd, J = 7.9, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.96 (s, 3H). LC-MS (m/z): 295 ($\text{M}-\text{NH}_2$, 100).

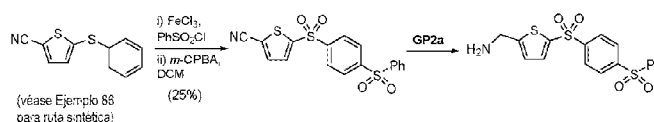
5 Ejemplo 24: (5-(Naftalen-2-ilsulfonil)tiofen-2-il)(1,1- $^2\text{H}_2$)metanamina



véase Ejemplo 2
para ruta sintética

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP2c - a partir de BDs (1.0 M en THF; 1.5 mL, 1.5 mmol), 5-(naftalen-2-ilsulfonil)tiofen-2-carbonitrilo (150 mg, 0.5 mmol) y THF seco (10 mL); rt, 1 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (ciclohexano/etanol 70:30 to 0:100) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (22 mg, 14%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 3H), 6.88 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 1.65 - 1.44 (m, 2H). LC-MS para $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{D}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (289 [$\text{M}-\text{NH}_2$] $^+$, 100).

Ejemplo 25: (5-((4-(Fenilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metanamina

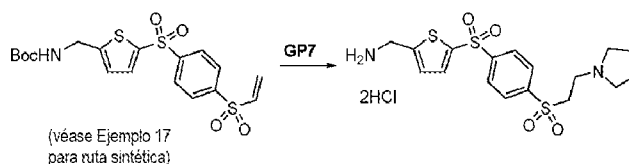


A 5-(feniltio)tiofen-2-carbonitrilo (370 mg, 1.5 mmol) se añadió FeCl_3 (324 mg, 2 mmol) y luego cloruro de fenilsulfonilo (160 μL , 1.25 mmol). La mezcla se calentó sin disolvente a 100°C durante 2 h y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h adicionales. La reacción se inactivó con Na_2CO_3 acuoso seguido por adición de diclorometano. Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/ciclohexano 30 $\rightarrow$ 100%) para producir 5-((4-(fenilsulfonil)fenil)tio)tiofen-2-carbonitrilo como un sólido (160 mg, 36%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.07 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 4H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 3H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 2H).

5-((4-(Fenilsulfonil)fenil)tio)tiofen-2-carbonitrilo (160 mg, 0.4 mmol) se disolvió en diclorometano (3 mL), la solución se enfrió a 0°C y se añadió *m*-CPBA (77%; 330 mg, 1.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 3 h, luego se diluyó con EtOAc (10 mL) y se extrajo con NaHCO_3 sat. (10 mL). La capa orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/DCM 0 $\rightarrow$ 80%) para producir 5-((4-(fenilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-carbonitrilo (110 mg, 70%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.25 (q, J = 8.7 Hz, 4H), 8.07 (s, 2H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 2H). LC-MS para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}_3$ (412 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 100).

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con procedimientos generales GP2a - a partir de 5-((4-(fenilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-carbonitrilo (40 mg, 0.1 mmol), BH_3 (1.0 M en THF; 0.5 mL, 0.5 mmol) y THF (4 mL); rt, 3 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOH/ciclohexano 0 $\rightarrow$ 100%) para producir el producto (8 mg, 20%) como un sólido vítreo. ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.21 - 8.13 (m, 4H), 7.99 (dt, J = 7.1, 1.3 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.02 (dt, J = 3.5, 1.2 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 1.3 Hz, 2H). HRMS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 394.0236; encontrado 394.0233.

Ejemplo 26: diclorhidrato de (5-((4-(2-(Pirrolidin-1-il)etil)sulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metanamina

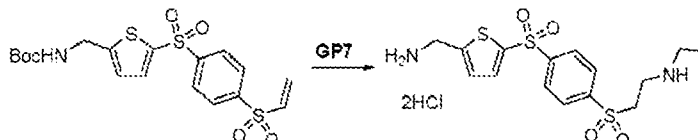


(véase Ejemplo 17
para ruta sintética)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP7 - a partir de i) (5-((4-(vinilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (61 mg, 0.138 mmol), Pirrolidina (12.6 μL , 0.151 mmol) y DCM (0.8 mL); rt, 16 h. La cromatografía (EtOH/ciclohexano 10 $\rightarrow$ 60%). ii) 4.0 M HCl en dioxano

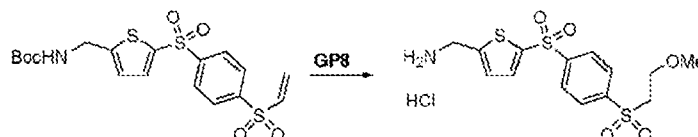
(4 mL); rt, 16 h. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (58 mg, cuant.), que no requirió purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ 8.37 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.27 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.92 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.99 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.92 - 2.98 (m, 6H), 2.13 (br, 4H). ^{13}C RMN (126 MHz, D_2O) δ 146.87, 145.89, 142.50, 140.91, 136.88, 131.77, 130.49, 129.53, 55.66, 51.65, 48.16, 38.08, 23.47. HRMS (ESI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): Calculado 415.0815; Observado 415.0828.

Ejemplo 27: Clorhidrato de 2-((4-((5-(Aminometil)tiofen-2-il)sulfonyl)fenil)sulfonyl)-N-etiletanamina



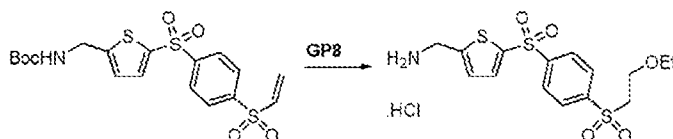
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP7 - a partir de i) ((5-((4-(vinilsulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (84 mg, 0.189 mmol), etilamina (2.0 M en MeOH; 104 μL , 0.208 mmol) y DCM (1.0 mL); rt, 16 h. La cromatografía (EtOH/ciclohexano 10 $\rightarrow$ 80%). ii) 4.0 M HCl en dioxano (4 mL); rt, 16 h. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (72 mg, 96%), que no requirió purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.27 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.92 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.90 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, D_2O) δ 146.83, 145.88, 142.46, 140.92, 136.86, 131.75, 130.48, 129.51, 51.86, 44.39, 40.71, 38.08, 11.11. HRMS (ESI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): Calculado 389.0658; Observado 389.0651.

Ejemplo 28: Clorhidrato de 5-((4-((2-Metoxietil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metanamina



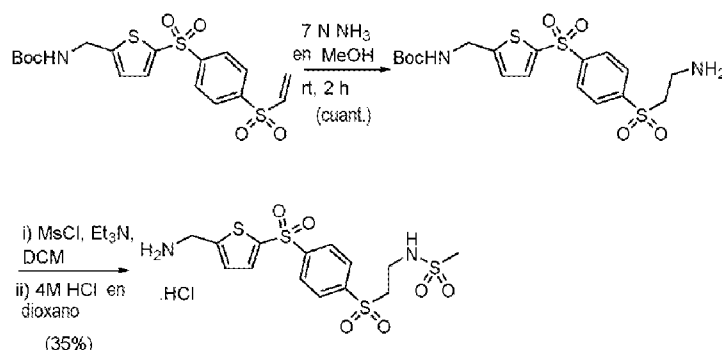
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP8 - a partir de i) ((5-((4-(vinilsulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (65.9 mg, 0.149 mmol), K_2CO_3 (24.6 mg, 0.178 mmol) y MeOH (1 mL); 2 h, rt. ii) HCl 4 M en dioxano (5 mL); rt, 3 h. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (30 mg, 54% de rendimiento) y no requirió de purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, MeOD) δ 147.77, 146.76, 146.08, 144.50, 136.04, 131.78, 130.69, 129.24, 66.83, 58.69, 56.78, 38.43. HRMS (ESI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{S}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): Calculado 376.0342; Observado 376.0333.

Ejemplo 29: Clorhidrato de 5-((4-((2-Etoxietil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metanamina



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP8 - a partir de i) ((5-((4-(vinilsulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (59.6 mg, 0.134 mmol), NaOEt (21% en EtOH; 65.3 μL , 0.175 mmol) y EtOH (1 mL); 2 h, rt. ii) HCl 4 M en dioxano (5 mL); rt, 3 h. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (22 mg, 42% de rendimiento) y no requirió de purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.26 - 8.21 (m, 2H), 8.17 - 8.12 (m, 2H), 7.83 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.76 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.25 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.78 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, MeOD) δ 147.71, 146.92, 146.05, 144.51, 136.04, 131.80, 130.75, 129.17, 67.14, 64.95, 56.97, 38.41, 14.95. HRMS (ESI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): Calculado 390.0498; Observado 390.0499.

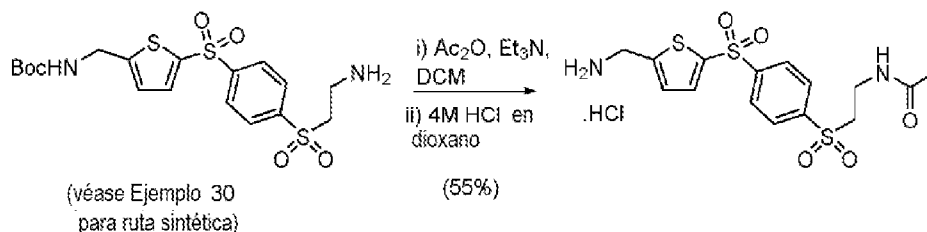
Ejemplo 30: Clorhidrato de N-(2-((4-((5-(Aminometil)tiofen-2-il)sulfonyl)fenil)sulfonyl)etil)-metanosulfonamida



Una mezcla de ((5-((4-(vinilsulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (448 mg, 1.01 mmol) y NH_3 7 N en MeOH (10 mL) se agitó a rt durante 2 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir ((5-((4-((2-aminoetil)sulfonyl)fenil)tio)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (472 mg, cuant.) y no requirió de purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 8.16 - 8.12 (m, 2H), 3.39 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 8.27 - 8.21 (m, 2H).

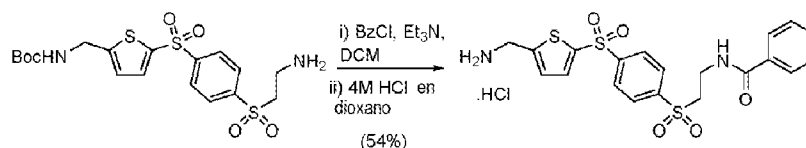
MsCl (14.8 μL , 0.191 mmol) se añadió a una solución de ((5-((4-((2-aminoetil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (80 mg, 0.174 mmol) y Et_3N (29.1 μL , 0.209 mmol) en DCM (1.2 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Se añadió DCM (20 mL). La solución orgánica se lavó con H_2O (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/DCM 5 $\rightarrow$ 50%, luego EtOH/EtOAc 5 $\rightarrow$ 30%) para producir ((5-((4-((2-(metilsulfonamido)etil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (60 mg, 64%). HCl 4 M en dioxano (5 mL) se añadió al intermedio y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. El sólido precipitado se recolectó en una almohadilla de celite y se lavó con EtOAc. Se añadió MeOH para disolver el sólido y se filtró la suspensión. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco (36 mg, 54%), que no requirió de purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.27 - 8.23 (m, 2H), 8.20 - 8.15 (m, 2H), 7.82 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.53 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, MeOD) δ 148.07, 146.09, 145.75, 144.43, 136.09, 131.75, 130.80, 129.59, 56.70, 39.87, 38.42, 38.01. HRMS (ESI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 439.0120; Observado 439.0106.

Ejemplo 31: Clorhidrato de *N*-(2-((4-((5-(Aminometil)tiofen-2-il)sulfonyl)fenil)sulfonyl)etil)-acetamida



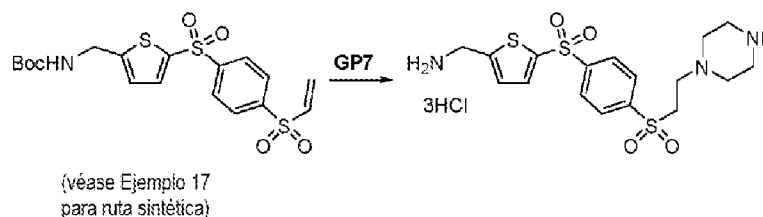
Ac_2O (18.1 μL , 0.191 mmol) se añadió a una solución de ((5-((4-((2-aminoetil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (80 mg, 0.174 mmol) y Et_3N (29.1 μL , 0.209 mmol) en DCM (1.2 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Se añadió DCM (20 mL). La solución orgánica se lavó con H_2O (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/DCM 15 $\rightarrow$ 100%) para producir ((5-((4-((2-acetamidoetil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo como una espuma blanca (48 mg, 55%). HCl 4 M en dioxano (5 mL) se añadió al intermedio y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. El sólido precipitado se recolectó en una almohadilla de celite y se lavó con EtOAc. Se añadió MeOH para disolver el sólido y se filtró la suspensión. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco (42 mg, cuant.), que no requirió purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.57 - 3.44 (m, 4H), 1.69 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, MeOD) δ 173.41, 148.05, 146.22, 145.69, 144.29, 136.17, 131.85, 130.69, 129.58, 54.98, 38.43, 34.81, 22.23. HRMS (ESI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): Calculado 403.0451; Observado 403.0453.

Ejemplo 32: Clorhidrato de *N*-(2-((4-((5-(Aminometil)tiofen-2-il)sulfonyl)fenil)sulfonyl)etil)-benzamida



Cloruro de benzolilo (BzCl, 22.2 μ L, 0.191 mmol) se añadió a una solución de ((5-((4-((2-aminoetil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (80 mg, 0.174 mmol) y Et₃N (29.1 μ L, 0.209 mmol) en DCM (1.2 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Se añadió DCM (20 mL). La solución orgánica se lavó con H₂O (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/DCM 35→90%) para producir terc-butyl-((5-((4-((2-benzamidoetil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato como una espuma blanca (79 mg, 81%). HCl 4 M en dioxano (5 mL) se añadió al intermedio y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. El sólido precipitado se recolectó en una almohadilla de celite y se lavó con EtOAc. Se añadió MeOH para disolver el sólido y se filtró la suspensión. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco (42 mg, 67%), que no requirió purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.21 - 8.13 (m, 4H), 7.78 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 10.5, 4.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.73 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H). ¹³C RMN (126 MHz, MeOD) δ 170.17, 148.00, 146.15, 145.75, 144.39, 136.07, 134.84, 132.99, 131.76, 130.63, 129.59, 128.14, 54.98, 38.42, 35.34. HRMS (ESI) para C₂₀H₂₁N₂O₅S₃ ([M+H]⁺): Calculado 465.0607; Observado 465.0607.

Ejemplo 33: Triclorhidrato de 5-((4-((2-(Piperazin-1-il)etil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metanamina



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP7 - a partir de i) ((5-((4-((2-benzamidoetil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (256 mg, 0.577 mmol), piperazina (249 mg, 2.89 mmol) y DCM (3.0 mL); rt, 2 h. La cromatografía (MeOH/DCM 0→30%), 181 mg, 60%, sólido blanco. ii) ((5-((4-((2-(piperazin-1-il)etil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (51 mg, 96.3 μ mol) 4.0 M HCl en dioxano (4 mL); rt, 16 h. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (51 mg, cuant.), que no requirió purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, D₂O) δ 8.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.87 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.43 - 3.31 (m, 6H), 3.29 - 3.14 (m, 4H). ¹³C RMN (126 MHz, D₂O) δ 145.79, 145.02, 142.34, 140.07, 136.00, 130.91, 129.60, 128.55, 50.37, 49.77, 48.71, 41.63, 37.21. HRMS (ESI) para C₁₇H₂₄N₃O₄S₃ ([M+H]⁺): Calculado 430.0924; Observado 430.0887.

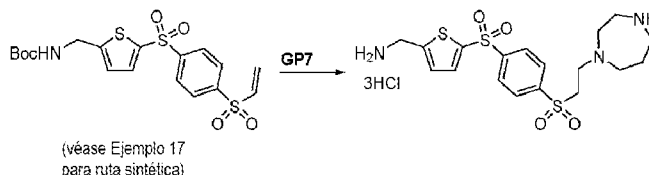
Ejemplo 34: Diclorhidrato de 5-((4-((2-(4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-il)etil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metanamina



MsCl (11.4 μ L, 0.147 mmol) se añadió a una solución de ((5-((4-((2-(piperazin-1-il)etil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (65 mg, 0.123 mmol) y Et₃N (25.7 μ L, 0.184 mmol) en DCM (1.2 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Se añadió DCM (20 mL). La solución orgánica se lavó con H₂O (20 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió HCl 4 M en dioxano (5 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. El sólido precipitado se recolectó en una almohadilla de celite y se lavó con EtOAc. Se añadió MeOH para disolver el sólido y se filtró la suspensión. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco (48 mg,

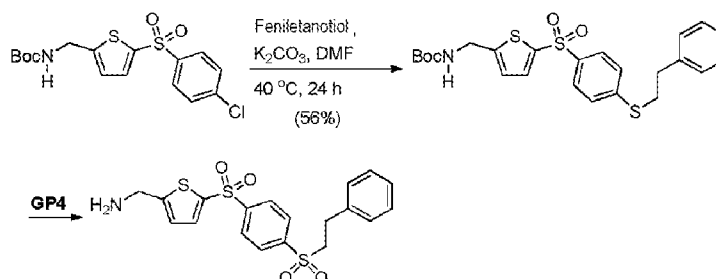
67%), que no requirió purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ 8.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.98 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.54 (br s, 4H), 3.41 (br s, 4H), 3.06 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, D_2O) δ 146.00, 145.05, 141.74, 140.08, 136.02, 130.93, 129.68, 128.69, 51.77, 49.47, 49.24, 42.78, 37.22, 35.32. HRMS (ESI) para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): Calculado 508.0704; Observado 508.0648.

Ejemplo 35: Triclorhidrato de ((5-((4-((2-(1,4-Diazepan-1-il)etil)sulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP7 - a partir de i) ((5-((4-(vinilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (185 mg, 0.417 mmol), homopiperazina (418 mg, 4.17 mmol) y DCM (6.0 mL); rt, 1 h. 200 mg, 88%, sólido blanco. ii) ((5-((4-((2-(1,4-diazepan-1-il)etil)sulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (40 mg, 73.7 μmol) 4.0 M HCl en dioxano (2.0 mL); rt, 16 h. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (36 mg, 89%), que no requirió purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.05 - 3.93 (m, 2H), 3.84 - 3.41 (m, 10H), 2.30 (br, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, MeOD) δ 148.63, 146.32, 144.53, 144.09, 136.30, 131.90, 130.98, 129.88, 55.45, 51.70, 51.53, 51.29, 45.70, 42.35, 38.49, 22.59. HRMS (ESI) para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): Calculado 444.1080; Observado 444.1075.

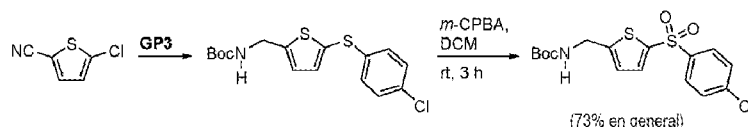
Ejemplo 36: ((5-((4-(Fenitilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



Una mezcla de ((5-((4-clorofenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0.258 mmol), 2-feniletanol (207 μL , 1.55 mmol), K_2CO_3 (107 mg, 0.773 mmol) y DMF (1.7 mL) se agitó a 50 °C durante 24 h. Después de enfriar hasta rt, la mezcla se diluyó con Et_2O . La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 sat. (3×40 mL) y salmuera (40 mL), se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc /ciclohexano 0 $\rightarrow$ 30%) para producir ((5-((4-(fenitiltio)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo como un aceite incoloro (71 mg, 56%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 4H), 7.28 - 7.19 (m, 3H), 6.90 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.07 (br, 1H), 4.45 (br, 2H), 3.24 (dd, J = 8.5, 7.0 Hz, 2H), 3.01 - 2.95 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) ((5-((4-(fenitiltio)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (69.2 mg, 0.141 mmol), *m*-CPBA (69.2 mg, 0.310 mmol), DCM (1.4 mL); rt, 2 h. ii) HCl 4 M en dioxano (3.0 mL); rt, 3 h. El producto crudo se trató con NH_3 1N en MeOH y se purificó por cromatografía en columna (EtOH /ciclohexano 50, luego 100%) para producir un sólido blanco (61 mg, cuant.). ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8.17 - 8.08 (m, 4H), 7.79 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 4H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.82 - 3.72 (m, 2H), 2.97 - 2.84 (m, 2H), 2.39 (s, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO) δ 146.32, 143.38, 137.34, 136.84, 135.54, 129.33, 128.46, 128.27, 127.73, 126.51, 124.06, 54.80, 40.81, 27.85. HRMS (ESI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{S}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): Calculado 422.0549; Observado 422.0548.

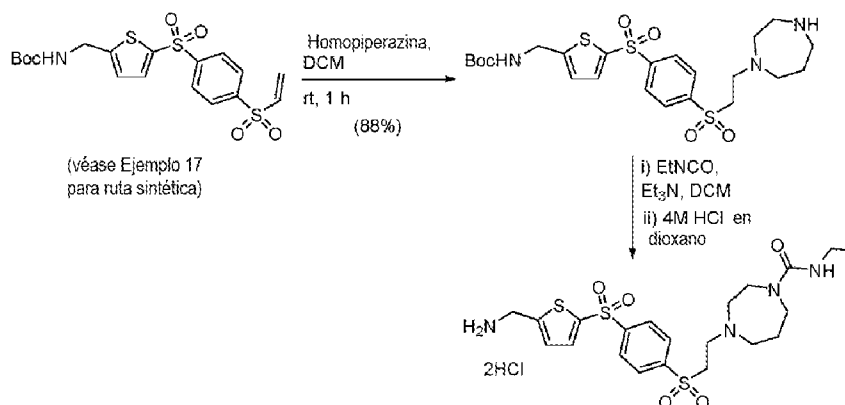
terc-Butil-((5-((4-clorofenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato



((5-((4-clorofenil)tio)tiófen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP3 - a partir de i) 5-clorotiofen-2-carbonitrilo (1.0 g, 6.96 mmol), 4-clorotiofenol (1.21 mg, 8.36 mmol), K_2CO_3 (1.73 g, 12.5 mmol) y DMF (17.5 mL); 130 °C, 16 h. La cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→5%), 882 mg, 52%. ii) 5-((4-clorofenil)tio)tiófen-2-carbonitrilo (878 mg, 3.49 mmol), BHs (1.0 M en THF; 10.5 mL, 10.5 mmol), THF (21 mL); rt, 1 h. iii) Boczo (1.14 g, 5.22 mmol), Et_3N (0.97 mL, 6.97 mmol), DCM (11.6 mL); rt, 16 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→30%) para producir un aceite color amarillo, que se utilizó inmediatamente en la transformación posterior.

((5-((4-clorofenil)tio)tiófen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo crudo se disolvió en DCM (17.0 mL). Se añadió *m*-CPBA (77%; 1.95 g, 8.71 mmol) en porciones pequeñas y la mezcla se agitó a rt durante 5 h. Se añadió EtOAc (60 mL). La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ sat. (3 × 50 mL), se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→50%) para producir ((5-((4-clorofenil)sulfonyl)tiófen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo como un sólido color amarillo claro (980 mg, 73%). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.54 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 6.92 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.04 (br, 1H), 4.46 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

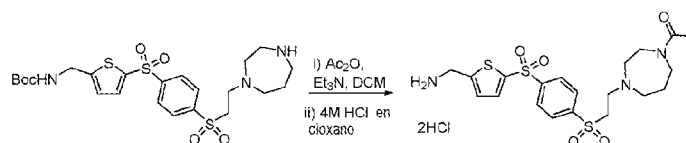
Ejemplo 37: Diclorhidrato de 4-(2-((4-((5-(Aminometil)tiófen-2-il)sulfonyl)fenil)sulfonyl)etil)-N-etil-1,4-diazepan-1-carboxamida



Homopiperazina (418 mg, 4.17 mmol) se añadió a una solución de ((5-((4-(vinilsulfonyl)fenil)sulfonyl)tiófen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (185 mg, 0.417 mmol) en DCM (6.0 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Se añadió EtOAc (40 mL). La solución orgánica se lavó con 1:1 H_2O /salmuera (4 × 40 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. terc-Butil-((5-((4-((2-(1,4-diazepan-1-il)etil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)tiófen-2-il)metil)carbamato se obtuvo como un sólido blanco (200 mg, 88%) y se utilizó en la transformación posterior sin purificación adicional.

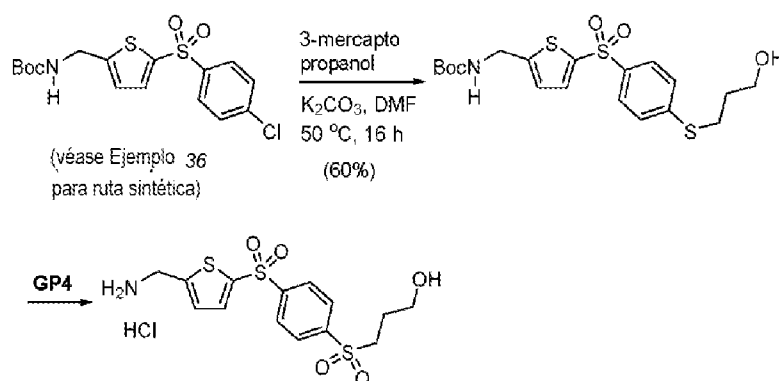
$EtNCO$ (12.1 μL , 0.153 mmol) se añadió a una solución de ((5-((4-((2-(1,4-diazepan-1-il)etil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)tiófen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (64 mg, 0.118 mmol) y Et_3N (25 μL , 0.177 mmol) en DCM (1.0 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Se añadió EtOAc (30 mL). La solución orgánica se lavó con 1:1 H_2O /salmuera (3 × 30 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió luego HCl 4 M en dioxano (2.5 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 3 h. El sólido precipitado se recogió sobre una almohadilla de celite y se lavó con EtOAc. Luego se añadió MeOH para disolver el sólido y la mezcla se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco, que no requirió de purificación adicional (57 mg, 83%). 1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.34 - 8.27 (m, 2H), 8.26 - 8.19 (m, 2H), 7.84 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.14 - 3.90 (m, 3H), 3.70 - 3.23 (m, 9H), 3.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.21 (br, 2H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, MeOD) δ 159.86, 148.67, 146.32, 144.51, 144.11, 136.29, 131.88, 130.93, 129.87, 57.63, 55.79, 51.25, 51.06, 45.41, 41.55, 38.45, 36.69, 25.57, 15.77. HRMS (ESI) para $C_{21}H_{31}N_4O_5S_3$ ($[M+H]^+$): Calculado 515.1451; Observado 515.1447.

Ejemplo 38: Diclorhidrato de 1-(4-(2-((4-((5-(Aminometil)tiófen-2-il)sulfonyl)fenil)sulfonyl)etil)-1,4-diazepan-1-il)etanona



Ac₂O (11.5 μL, 0.122 mmol) se añadió a una solución de ((5-((4-((2-(1,4-diazepan-1-il)etil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (51 mg, 0.0938 mmol) y Et₃N (19.6 μL, 0.141 mmol) en DCM (1.0 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Se añadió EtOAc (30 mL). La solución orgánica se lavó con 1:1 H₂O/salmuera (3 × 30 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Luego se añadió HCl 4 M en dioxano (2.5 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 3 h. El sólido precipitado se recogió sobre una almohadilla de celite y se lavó con EtOAc. Luego se añadió MeOH para disolver el sólido y la mezcla se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco, que no requirió de purificación adicional (48 mg, 92%). ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.34 - 8.27 (m, 2H), 8.27 - 8.20 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.24 - 3.37 (m, 12H), 2.45 - 2.17 (m, 2H), 2.14 (s, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, MeOD) δ 172.21, 147.24, 144.95, 143.07, 142.66, 134.91, 130.53, 129.58, 128.49, 54.79, 53.75, 49.99, 49.68, 46.31, 42.89, 37.10, 24.30, 20.27. HRMS (ESI) para C₂₀H₂₈N₃O₅S₃ ([M+H]⁺): Calculado 486.1186; Observado 486.1184.

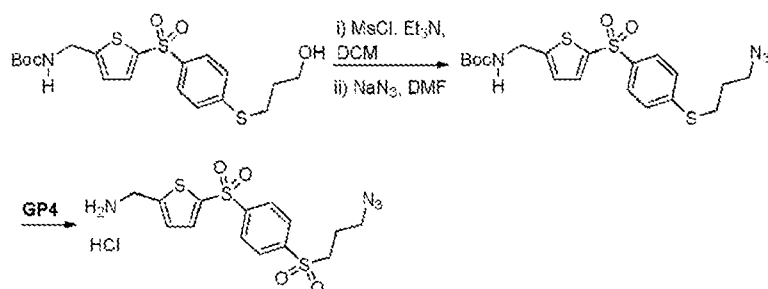
Ejemplo 39: Clorhidrato de 3-((4-((5-(Aminometil)tiofen-2-il)sulfonyl)fenil)sulfonyl)propan-1-ol



Una mezcla de ((5-((4-clorofenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (1.68 g, 4.34 mmol), 3-mercaptopropanol (0.94 mL, 10.8 mmol), K₂CO₃ (1.80 g, 13.1 mmol) y DMF (22 mL) se agitó a 50 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta rt, se añadió EtOAc (60 mL). La solución orgánica se lavó con 1:1 H₂O/salmuera (3 × 60 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 15→70%) para producir ((5-((4-((3-hidroxipropil)tio)fenil)sulfonyl)-tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo como un aceite incoloro (1.16 g, 60%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.84 - 3.65 (m, 2H), 3.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.00 - 1.87 (m, 2H), 1.57 (s, 1H), 1.45 (s, 9H).

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) ((5-((4-((3-hidroxipropil)tio)fenil)sulfonyl)-tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (452 mg, 1.02 mmol), *m*-CPBA (77%; 502 mg, 2.24 mmol), DCM (5.0 mL); rt, 0.5 h; Cromatografía (EtOAc/ciclohexano 40→100%), 379 mg, 78%, sólido cristalino blanco. ii) HCl 4 M en dioxano (1.5 mL); rt, 3 h. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, que no requirió de purificación adicional (23 mg, cuant.). ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.58 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.37 - 3.32 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H). ¹³C RMN (126 MHz, MeOD) δ 148.02, 146.19, 145.44, 144.33, 136.14, 131.84, 130.66, 129.60, 60.56, 53.60, 38.46, 26.85. HRMS (ESI) para C₁₄H₁₈NO₅S₃ ([M+H]⁺): Calculado 376.0342; Observado 376.0334.

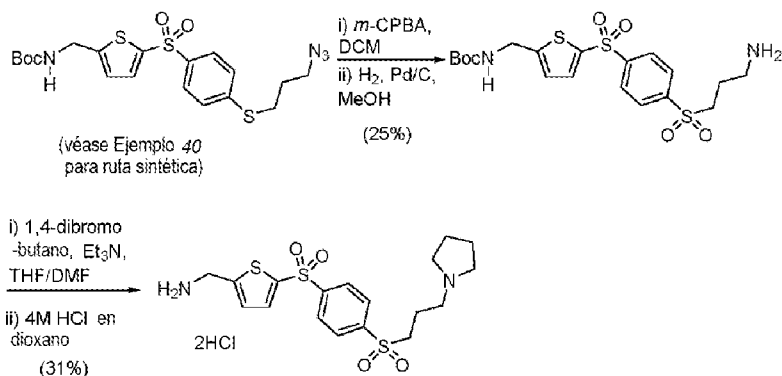
Ejemplo 40: Clorhidrato de 5-((4-((3-Azidopropil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metanamina



Cloruro de Metanosulfonilo (206 μ L, 2.67 mmol) se añadió a una solución de ((5-((4-((3-hidroxipropil)tio)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (910 mg, 2.05 mmol) y Et_3N (429 μ L, 3.08 mmol) en DCM (10 mL). La mezcla se agitó a rt durante 2 h. Se añadió DCM (30 mL). La solución orgánica se lavó con 1 M HCl, NaHCO_3 sat., salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se disolvió en DMF (3.4 mL). Se añadió NaN_3 (79.5 mg, 1.22 mmol) y la mezcla se agitó a 50 $^\circ\text{C}$ durante 1 h. Después de enfriar hasta rt, se añadió EtOAc (30 mL). La solución orgánica se lavó con 1:1 H_2O /salmuera (3 $\times$ 30 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente bajo presión reducida para producir ((5-((4-((3-azidopropil)tio)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo crudo, que se utilizó en la transformación posterior sin purificación adicional.

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) ((5-((4-((3-azidopropil)tio)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (crudo), *m*-CPBA (77%; 456 mg, 2.04 mmol), DCM (5.0 mL); rt, 1.0 h; Cromatografía (EtOAc/ciclohexano 20 $\rightarrow$ 60%), 232 mg, 46%, sólido blanco, ii) HCl 4 M en dioxano (2.0 mL); rt, 3 h. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, que no requirió de purificación adicional (16 mg, cuant.). ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.43 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 2.02 - 1.83 (m, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, MeOD) δ 146.72, 144.76, 143.89, 142.92, 134.78, 130.45, 129.30, 128.26, 52.28, 49.11, 37.11, 22.19. HRMS (ESI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): Calculado 401.0406; Observado 401.0393.

Ejemplo 41: Diclorhidrato de (5-((4-((3-(Pirrolidin-1-il)propil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metanamina



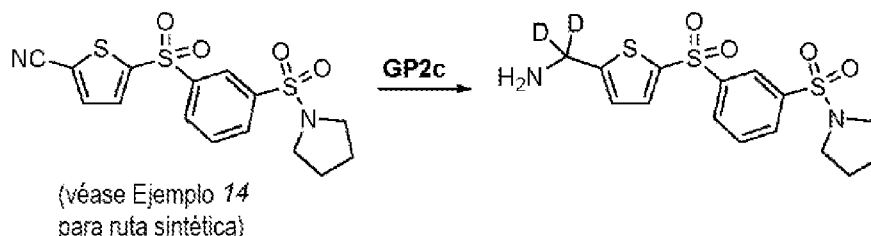
m-CPBA (456 mg, 2.04 mmol) se añadió a una solución de ((5-((4-((3-azidopropil)tio)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (~1.02 mmol) en DCM (5.0 mL). La mezcla se agitó a rt durante 1 h y luego se diluyó con EtOAc (30 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 sat. (3 $\times$ 30 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 20 $\rightarrow$ 60%) para producir ((5-((4-((3-azidopropil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (232 mg, 48%). ^1H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.19 - 8.14 (m, 2H), 8.09 - 8.01 (m, 2H), 7.61 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.10 (br, 1H), 4.47 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.26 - 3.10 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

Una mezcla de ((5-((4-((3-azidopropil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (215 mg, 0.43 mmol), 10% Pd/C (46 mg, 10%) y THF (2.5 mL) se agitó a rt bajo atmósfera de H_2 (globo) durante 16 h. La mezcla se filtró a través de celite, se lavó con MeOH y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (MeOH/DCM 5 $\rightarrow$ 30%) para producir ((5-((4-((3-aminopropil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (112 mg, 52%). ^1H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.17 - 8.11 (m, 2H), 8.07 - 8.01 (m, 2H), 7.59 (d, J = 3.9 Hz, 1H),

6.94 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 5.28 (br, 1H), 4.45 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.25 - 3.17 (m, 2H), 2.78 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.38 - 1.15 (br, 2H)

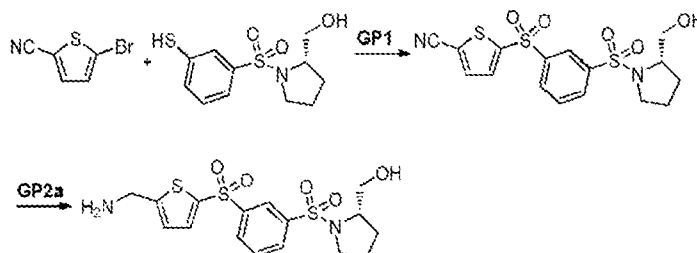
Una mezcla de ((5-((4-((3-aminopropil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (111 mg, 0.234 mmol), 1,4-dibromobutano (31 μ L, 0.257 mmol), Et₃N (42.4 μ L, 0.304 mmol) y DMF/THF (1:1; 2.0 mL) se agitó a 70 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta rt, se añadió EtOAc (30 mL). La solución orgánica se lavó con 1:1 Na₂CO₃ sat./H₂O (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH/DCM 5→30%) para producir ((5-((4-((3-(pirrolidin-1-il)propil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo como un aceite incoloro (38 mg, 31%). Esto se trató con HCl 4 M en dioxano (2.0 mL) y se agitó a rt durante 16 h. La mezcla se filtró. El sólido se lavó con EtOAc y se disolvió en MeOH. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido de color marrón claro, que no requirió de purificación adicional (40 mg, cuant.). ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.51 - 3.31 (m, 8H), 2.12 - 2.01 (m, 4H). ¹³C RMN (126 MHz, MeOD) δ 146.91, 145.09, 143.55, 142.73, 134.78, 130.31, 129.37, 128.30, 53.86, 52.75, 51.74, 37.07, 22.56. HRMS (ESI) para C₁₈H₂₅N₂O₄S₃ ([M+H]⁺): Calculado 429.0971; Observado 429.0958.

Ejemplo 42: (S)-5-((3-(Pirrolidin-1-ilsulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)(1,1-²H₂)metanamina



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP2c - a partir de BD₃ (1.0 M en THF; 1.50 mL, 1.50 mmol), 5-((3-(pirrolidin-1-ilsulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-carbonitrilo (192 mg, 0.501 mmol) y THF (1.5 mL); 65 °C, 16 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOH/DCM 0→35%) para producir un sólido blanco (37 mg, 19%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.18 (ddd, $J = 7.9, 1.8, 1.1$ Hz, 1H), 8.01 (ddd, $J = 7.8, 1.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.91 (m, 1H), 3.27 (ddd, $J = 6.8, 4.4, 2.7$ Hz, 4H), 1.84 - 1.75 (m, 4H), 1.56 (br s, 2H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 159.54 (t, $J = 9.2$ Hz), 144.01, 139.14, 139.03 - 138.93 (m), 134.69, 131.65, 131.04, 130.41, 126.15, 124.23 - 124.04 (m), 48.20, 41.46 (dd, $J = 40.8, 19.7$ Hz), 25.44. HRMS (ESI) para C₁₅H₁₇D₂N₂O₄S₃ ([M+H]⁺): Calculado 389.0627; Observado 389.0608.

Ejemplo 43: (S)-1-((3-((5-(Aminometil)tiofen-2-il)sulfonyl)fenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol

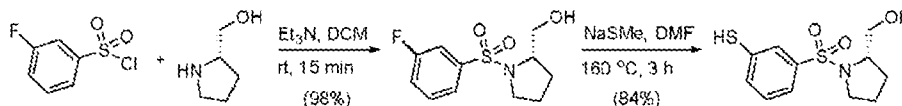


(S)-5-((3-((2-(Hidroximetil)pirrolidin-1-il)sulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-carbonitrilo se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP1 - a partir de i) 5-bromotiofen-2-carbonitrilo (2.75 g, 14.6 mmol), (S)-1-((3-mercaptofenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (5.2 g, 19.0 mmol), K₂CO₃ (3.0 g, 21.9 mmol) y DMF (49 mL); 50 °C, 3 h; Cromatografía (EtOAc/ciclohexano 20→100%), 2.38 g, 43%, jarabe incoloro. ii) (S)-5-((3-((2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)sulfonyl)fenil)tio)tiofen-2-carbonitrilo (180 mg, 0.474 mmol), *m*-CPBA (77%; 234 mg, 1.04 mmol) y DCM (3.2 mL); rt, 3 h. El producto crudo se utilizó en la transformación posterior sin purificación adicional.

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP2a - a partir de BH₃ (1.0 M en THF; 1.42 mL, 1.42 mmol) y THF (1.42 mL); rt, 1 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOH/ciclohexano 20→100%) para producir una espuma blanca (141 mg, 72%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.18 (dt, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 8.02 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.91 (m, 1H), 4.07 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 3H), 3.45 (ddd, $J = 10.4, 6.9, 5.2$ Hz, 1H), 3.18 (dt, $J = 10.4, 7.1$ Hz, 1H), 2.13 (br s, 3H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.70 - 1.58 (m, 1H), 1.55 - 1.43 (m, 1H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 159.51, 144.04, 139.01, 138.72, 134.73, 131.69, 131.20, 130.61, 126.10, 124.24,

65.27, 62.06, 50.01, 41.54, 28.72, 24.26. HRMS (ESI) para $C_{16}H_{20}N_2O_5S_3Na$ ($[M+Na]^+$): Calculado 439.0427; Observado 439.0413.

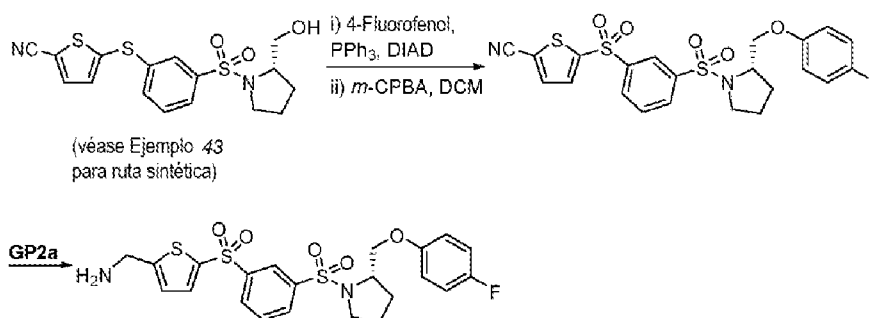
(S)-1-((3-Mercaptofenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol



- 5 Una mezcla de cloruro de 3-fluorobencenosulfonyl (300 mg, 1.54 mmol), (S)-pirrolidin-2-ilmetanol (152 μ L, 1.54 mmol), Et_3N (322 μ L, 2.31 mmol) y DCM (7.7 mL) se agitó a rt durante 15 min. La solución se diluyó con DCM (30 mL), se lavó con HCl 1M (40 mL) y $NaHCO_3$ sat. (40 mL), se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir (S)-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol como un aceite incoloro (390 mg, 98%). 1H RMN (500 MHz, Cloroformo- d) δ 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.31 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.93 - 2.77 (br, 1H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.48 (m, 1H).

- Una mezcla de (S)-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (5.88 g, 22.7 mmol), NaSMe (5.60 g, 79.4 mmol) y DMF (60 mL) se agitó a 160 °C en un tubo sellado durante 3 h. Después de enfriar hasta rt, la fase acuosa se lavó con DCM (120 mL), se acidificó hasta pH < 3 y se extrajo con EtOAc (3 $\times$ 80 mL). La fase orgánica combinada se lavó con 1:1 H_2O /salmuera (3 $\times$ 150 mL), se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir (S)-1-((3-mercaptofenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol como un aceite color amarillo (5.20 g, 84%). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.61 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.73 - 3.60 (m, 4H), 3.47 (m, 1H), 3.25 (dt, J = 10.4, 7.1 Hz, 1H), 2.74 (br, 1H), 1.86 - 1.68 (m, 3H), 1.51 (m, 1H).

- 20 **Ejemplo 44: (S)-5-((3-((2-((4-Fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)sulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metanamina**



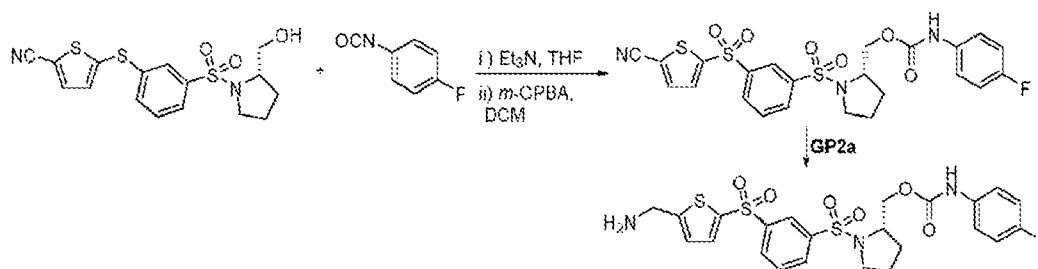
- PPh_3 (186 mg, 0.711 mmol) se añadió a una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (140 μ L, 0.711 mmol) y (S)-5-((3-((2-((hidroximetil)pirrolidin-1-il)sulfonyl)fenil)tio)tiofen-2-carbonitrilo (180 mg, 0.474 mmol) en THF (2.4 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 5 min. Se añadió 4-Fluorofenol (106 mg, 0.947 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 24 h adicionales. Se añadió EtOAc (20 mL) y la fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ sat. (3 $\times$ 20 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0 $\rightarrow$ 80%) para producir (S)-5-((3-((2-((4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)sulfonyl)fenil)tio)tiofen-2-carbonitrilo (173 mg, 77%) como un aceite incoloro.

- m -CPBA (77%; 93.3 mg, 0.416 mmol) se añadió a una solución de (S)-5-((3-((2-((4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)sulfonyl)fenil)tio)tiofen-2-carbonitrilo (79 mg, 0.166 mmol) en DCM (1.0 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Cuando se logró la conversión completa, se añadió EtOAc (10 mL). La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ sat. (3 $\times$ 10 mL), se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 30 $\rightarrow$ 80%) para producir (S)-5-((3-((2-((4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)sulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-carbonitrilo como un aceite incoloro (65 mg, 77%). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 - 6.77 (m, 2H), 4.17 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.78 - 1.66 (m, 2H).

- El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP2a - a partir de BH_3 (1.0 M en THF; 0.5 mL, 0.5 mmol), (S)-5-((3-((2-((4-fluorofenoxi)metil)pirrolidin-1-il)sulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-carbonitrilo (65 mg, 0.128 mmol) y THF (0.5 mL); rt, 1 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOH/ciclohexano 30 $\rightarrow$ 100%) para producir un aceite incoloro (29 mg, 44%). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 3.8 Hz, 1H),

6.98 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.87 - 6.78 (m, 2H), 4.19 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.01 - 3.87 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.85 - 1.49 (m, 4H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 159.76, 157.51 (d, $J = 238.4$ Hz), 154.51 (d, $J = 1.7$ Hz), 144.13, 139.29, 138.85, 134.71, 131.58, 131.21, 130.53, 126.15, 124.05, 116.02 (d, $J = 23.0$ Hz), 115.54 (d, $J = 8.1$ Hz), 70.30, 58.85, 49.63, 41.67, 28.95, 24.13. ^{19}F RMN (471 MHz, CDCl_3). HRMS (ESI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}_3\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): Calculado 533.0645; Observado 533.0636.

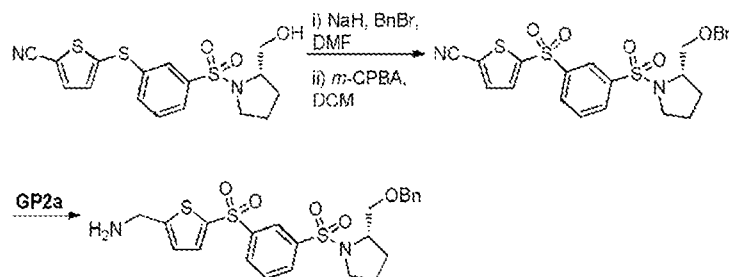
Ejemplo 45: (S)-1-((3-((5-(Aminometil)tiofen-2-il)sulfonil)fenil)sulfonil)pirrolidin-2-il)metil (4-fluorofenil)carbamato



1-Fluoro-4-isocyanatobenceno (48.6 μL , 0.429 mmol) se añadió a una mezcla de (S)-5-((3-((2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)fenil)tio)tiofen-2-carbonitrilo (136 mg, 0.357 mmol) y Et_3N (60.0 μL , 0.429 mmol) en THF (1.8 mL) y la reacción se agitó a rt durante 3 h. Se añadió EtOAc (20 mL). La fase orgánica se lavó con H_2O (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 10 $\rightarrow$ 30%) para producir (S)-1-((3-((5-cianotiofen-2-il)sulfonil)fenil)tio)pirrolidin-2-il)metil (4-fluorofenil)carbamato como una espuma blanca (182 mg, 98%). Se añadió DCM (1.8 mL) seguido por *m*-CPBA (77%; 173 mg, 0.774 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Cuando se logró la conversión completa, se añadió EtOAc (10 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 sat. (3 $\times$ 10 mL), se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 15 $\rightarrow$ 60%) para producir (S)-1-((3-((5-cianotiofen-2-il)sulfonil)fenil)sulfonil)pirrolidin-2-il)metil (4-fluorofenil)carbamato como un sólido blanco (165 mg, 85%).

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP2a - a partir de BH_3 (1.0 M en THF; 0.9 mL, 0.9 mmol), (S)-1-((3-((5-cianotiofen-2-il)sulfonil)fenil)sulfonil)pirrolidin-2-il)metil (4-fluorofenil)carbamato (165 mg, 0.30 mmol) y THF (0.9 mL); rt, 0.5 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOH/ciclohexano 30 $\rightarrow$ 100%) para producir una espuma blanca (50 mg, 30%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.69 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.46 - 7.28 (m, 3H), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 11.4, 4.6$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 11.4, 5.5$ Hz, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 3H), 3.42 - 3.25 (m, 2H), 1.97 - 1.66 (m, 4H), 1.59 (br s, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 159.89, 159.08 (d, $J = 242.0$ Hz), 153.49, 143.86, 140.57, 138.62, 134.77, 134.03 (br), 130.84 (d, $J = 62.1$ Hz), 126.10, 124.16, 120.60 (br), 115.72 (d, $J = 22.3$ Hz), 66.04, 59.15, 49.27, 41.65, 28.77, 24.49. ^{19}F RMN (471 MHz, CDCl_3) δ -119.59. HRMS (ESI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_6\text{S}_3\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): Calculado 554.0884; Observado 554.0870.

Ejemplo 46: (S)-5-((3-((2-((Benciloxi)metil)pirrolidin-1-il)sulfonil)fenil)tio)tiofen-2-il)metanamina

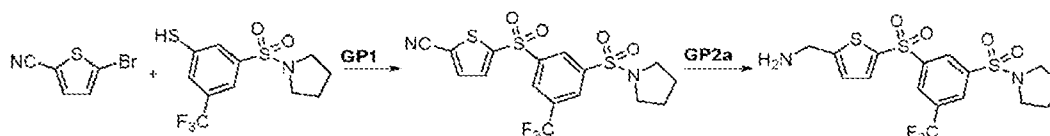


NaH (60% en aceite mineral; 18.2 mg, 0.454 mmol) se añadió a una solución de (S)-5-((3-((2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)fenil)tio)tiofen-2-carbonitrilo (144 mg, 0.378 mmol) y BnBr (54.0 μL , 0.454 mmol) en DMF (1.9 mL). La mezcla se agitó a rt durante 3 h y luego se diluyó con EtOAc (20 mL). La fase orgánica se lavó con 1:1 H_2O /salmuera (3 $\times$ 20 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0 $\rightarrow$ 30%) para producir (S)-5-((3-((2-((benciloxi)metil)pirrolidin-1-il)sulfonil)fenil)tio)tiofen-2-carbonitrilo (52 mg, 29%) como una espuma blanca. Se añadió DCM (1.0 mL) seguido por *m*-CPBA (77%; 62 mg, 0.276 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante 3 h. Cuando se logró la conversión completa, se añadió EtOAc (10 mL). La fase orgánica se lavó

con NaHCO_3 sat. (3×10 mL), se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir (S)-5-((3-((2-((benciloxi)metil)pirrolidin-1-il)sulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-carbonitrilo, que se utilizó en la transformación posterior sin purificación adicional.

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP2a – a partir de (S)-5-((3-((2-((benciloxi)metil)pirrolidin-1-il)sulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-carbonitrilo (crudo), BH_3 (1.0 M en THF; 0.33 mL, 0.33 mmol) y THF (0.6 mL); rt, 0.5 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOH/ciclohexano 20→100%) para producir una espuma blanca (34 mg, 61%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.17 (dt, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 8.00 (dt, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 5H), 6.90 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.53 (AB system; d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.50 (AB system; d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.69 (dd, $J = 9.5, 3.7$ Hz, 1H), 3.53 - 3.42 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 1.97 - 1.83 (m, 2H), 1.73 - 1.56 (m, 4H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 159.63, 144.01, 139.68, 139.00, 138.20, 134.68, 131.67, 131.05, 130.40, 128.55, 127.83, 127.79, 126.20, 124.07, 73.53, 72.60, 59.60, 49.50, 41.68, 28.96, 24.19. HRMS (ESI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): Calculado 507.1077; Observado 507.1060.

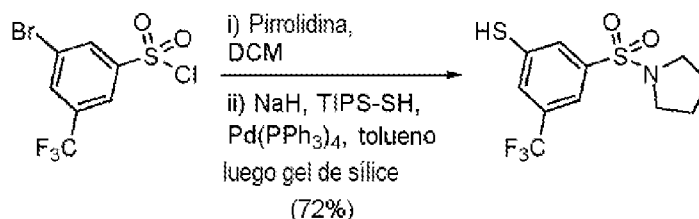
Ejemplo 47: (5-((3-(Pirrolidin-1-ilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metanamina



5-((3-(Pirrolidin-1-ilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil)sulfonil)tiofen-2-carbonitrilo se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP1 - a partir de i) 5-bromotiofen-2-carbonitrilo (210 mg, 1.13 mmol), 3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-5-(trifluorometil)bencenotiol (386 mg, 1.24 mmol), K_2CO_3 (257 mg, 1.86 mmol) y DMF (4.1 mL); 60 °C, 6 h. ii) *m*-CPBA (77%; 523 mg, 2.33 mmol) y DCM (3.8 mL); rt, 16 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 10→50%) para producir un sólido blanco (205 mg, 40%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (br, 1H), 8.41 (br, 1H), 8.29 (br, 1H), 7.77 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.33 - 3.23 (m, 4H), 1.93 - 1.82 (m, 4H).

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP2a - a partir de BH_3 (1.0 M en THF; 1.0 mL, 1.0 mmol), 5-((3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil)sulfonil)tiofen-2-carbonitrilo (150 mg, 0.333 mmol) y THF (1.0 mL); rt, 1 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOH/ciclohexano 20→100%) para producir un sólido blanco (58 mg, 39%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.95 (dt, $J = 3.9, 1.0$ Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.35 - 3.23 (m, 4H), 1.90 - 1.80 (m, 4H), 1.61 (br s, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 160.93, 145.48, 140.88, 137.68, 135.46, 133.30 (q, $J = 34.5$ Hz), 129.04, 128.24 (q, $J = 3.3$ Hz), 127.72 (q, $J = 3.5$ Hz), 124.28, 122.46 (q, $J = 273.6$ Hz), 48.28, 41.70, 25.49. ^{19}F RMN (471 MHz, CDCl_3) δ -62.73. HRMS (ESI) para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): Calculado 455.0375; Observado 455.0386.

3-(Pirrolidin-1-ilsulfonil)-5-(trifluorometil)bencenotiol

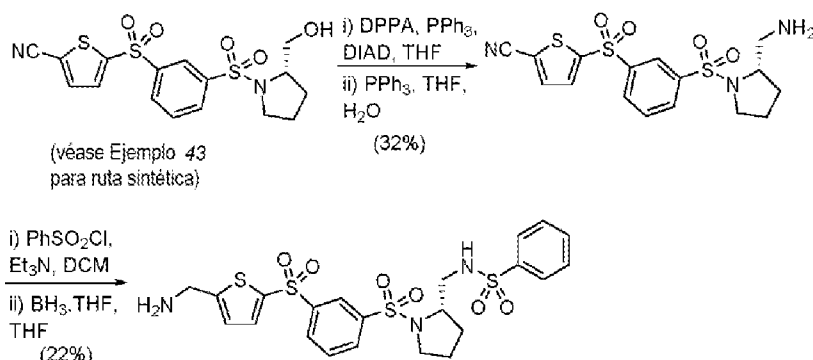


Pirrolina (1.30 mL, 15.5 mmol) se añadió a una solución de cloruro de 3-Bromo-5-(trifluorometil)bencenosulfonilo (1.09 mL, 6.20 mmol) en DCM (21 mL). La mezcla se agitó a rt durante 15 min, y luego se diluyó con DCM (20 mL). La capa orgánica se lavó con H_2O (40 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente bajo presión reducida para producir 1-((3-bromo-5-(trifluorometil)fenil)sulfonil)pirrolidina (2.43 g, cuant.) como un sólido cristalino blanco que se utilizó en la transformación posterior sin purificación adicional.

NaH (60% en aceite mineral; 61.4 mg, 1.53 mmol) se añadió a una solución de triisopropilsililmercaptano (TIPS-SH) (330 μL , 1.53 mmol) y 5-(trifluorometil)fenil)sulfonil)pirrolidina (386 mg, 1.24 mmol) en tolueno (6.2 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 10 min. Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (161 mg, 10%) y la mezcla se desgasificó antes de agitarla a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta rt, se añadió gel de sílice (~5 g) y la suspensión se agitó vigorosamente durante 0.5 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y la mezcla de sílice cruda se purificó por cromatografía (EtOAc/ciclohexano 20% luego 100% para dar 3-(Pirrolidin-1-ilsulfonil)-5-(trifluorometil)bencenotiol como un sólido blanco (257 mg, 72%). ^1H RMN (500 MHz, Cloroformo- d) δ 7.87 (br, 1H), 7.79 (br, 1H), 7.69 (br, 1H), 3.90 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.32 - 3.18 (m, 4H), 1.88 - 1.73 (m, 4H).

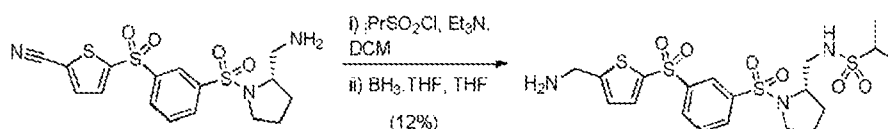
Ejemplo 48: (S)-N-((1-((3-((5-(Aminometil)tiofen-2-il)sulfonil)fenil)sulfonil)pirrolidin-2-il)metil)bencenosulfonamida

-2-

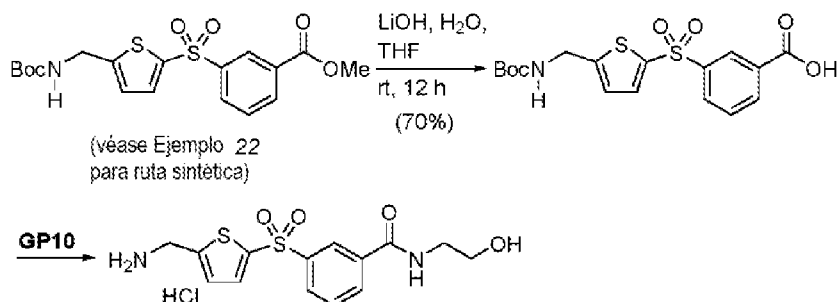


DIAD (467 μ L, 2.37 mmol) se añadió a una solución de PPh₃ (622 mg, 2.37 mmol) en THF (8 mL) y la reacción se agitó a rt durante 0.5 h. Se añadieron difenil fosforil azida (DPPA) (681 μ L, 3.16 mmol) y (S)-5-((3-((2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-carbonitrilo (602 mg, 1.58 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 20 h adicionales. Se añadió EtOAc (30 mL) y la fase orgánica se lavó con H₂O (40 mL) y salmuera (40 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 20→60%) para producir (S)-5-((3-((2-(azidometil)pirrolidin-1-il)sulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-carbonitrilo como un aceite incoloro, que se disolvió en THF (2.6 mL) y H₂O (0.3 mL). Se añadió PPh₃ (207 mg, 0.791 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (MeOH/DCM 0→15%) para producir (S)-5-((3-((2-(aminometil)pirrolidin-1-il)sulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-carbonitrilo como una espuma blanca (194 mg, 32% en 2 pasos).

PhSO₂Cl (21 μ L, 0.164 mmol) se añadió a una mezcla de (S)-5-((3-((2-(aminometil)pirrolidin-1-il)sulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-carbonitrilo (52 mg, 0.126 mmol), Et₃N (26 μ L, 0.190 mmol) y DCM (1 mL) y la reacción se agitó a rt durante 1 h. Se añadió DCM (10 mL) y la fase orgánica se lavó con H₂O (10 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se disolvió en THF (1 mL), se añadió BH₃ (1.0 M en THF; 1.0 mL, 1.0 mmol) y la reacción se agitó a rt durante 2 h. Se añadió etanol (5 mL) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOH/ciclohexano 25, luego 100%) para producir el compuesto del título como una espuma de color amarillo claro (11.2 mg, 22%). ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.31 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.26 (ddd, J = 7.9, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.06 (ddd, J = 7.9, 1.7, 1.2 Hz, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 2H), 7.83 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.07 (dt, J = 3.8, 0.9 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 13.4, 3.9 Hz, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 13.4, 8.7 Hz, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.51 - 1.37 (m, 2H). ¹³C RMN (126 MHz, MeOD) δ 159.90, 145.36, 141.83, 140.39, 139.84, 136.11, 133.75, 133.13, 132.33, 132.22, 130.31, 128.03, 126.90, 126.60, 61.12, 50.91, 48.00, 41.69, 29.77, 24.52. HRMS (ESI) para C₂₂H₂₆N₃O₆S₄ ([M+H]⁺): Calculado 556.0699; Observado 556.0700.

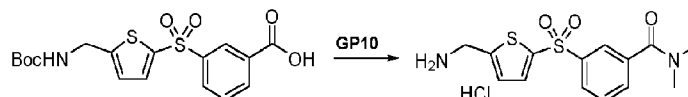
Ejemplo 49: (S)-N-((1-((3-((5-(Aminometil)tiofen-2-il)sulfonil)fenil)sulfonil)pirrolidin-2-il)metil)propano-2-sulfonamida

PhSO₂Cl (18 μ L, 0.164 mmol) se añadió a una mezcla de (S)-5-((3-((2-(aminometil)pirrolidin-1-il)sulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-carbonitrilo (52 mg, 0.126 mmol), Et₃N (26 μ L, 0.190 mmol) y DCM (1 mL) y la reacción se agitó a rt durante 1 h. Se añadió DCM (10 mL) y la fase orgánica se lavó con H₂O (10 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se disolvió en THF (1 mL), se añadió BH₃ (1.0 M en THF; 1.0 mL, 1.0 mmol) y la reacción se agitó a rt durante 2 h. Se añadió etanol (5 mL) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOH/ciclohexano 25, luego 100%) para producir un sólido blanco (6.5 mg, 13%). ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.39 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.90 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.47 (dd, J = 13.5, 3.9 Hz, 1H), 3.31 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 3.21 - 3.11 (m, 2H), 1.99 - 1.84 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.42 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 1.41 (d, J = 4.3 Hz, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, MeOD) δ 159.91, 145.38, 140.43, 139.86, 136.10, 133.18, 132.33, 132.25, 126.92, 126.61, 61.80, 54.06, 50.94, 48.24, 41.68, 29.58, 24.55, 16.96, 16.85. HRMS (ESI) para C₁₉H₂₈N₃O₆S₄ ([M+H]⁺): Calculado 522.0855; Observado 522.0850.

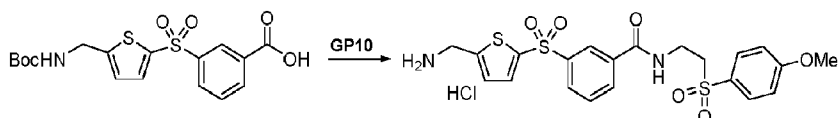
Ejemplo 50: Clorhidrato de 3-((5-(Aminometil)tiofen-2-il)sulfonil)-N-(2-hidroxietil)benzamida

Una mezcla de LiOH.H₂O (28 mg, 0.667 mmol), 3-((5-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiofen-2-il)sulfonil)benzoato de metilo (250 mg, 0.608 mmol), H₂O (5.0 mL) y THF (10 mL) se agitó a rt durante 12 h. El pH de la solución se ajustó hasta <4 y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente bajo presión reducida para producir el ácido 3-((5-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiofen-2-il)sulfonil)benzoico, que no requirió de purificación adicional (170 mg, 70%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.69 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.92 - 5.64 (m, 1H), 4.44 (br. s., 2H), 1.42 (s, 9H).

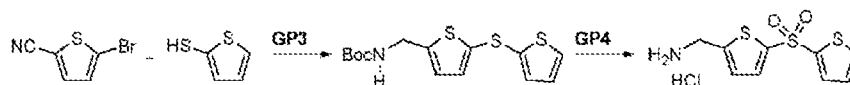
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP10 - a partir de i) ácido 3-((5-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiofen-2-il)sulfonil)benzoico (50 mg, 0.126 mmol), HBTU (53 mg, 0.140 mmol), Et₃N (14.5 mg, 0.143 mmol), etanolamina (8.5 µL, 0.141 mmol) y DMF (2.0 mL); rt, 12 h. ii) HCl 4 M en dioxano (1.0 mL); rt, 12 h. El producto crudo se recristalizó a partir de DCM/ciclohexano (36 mg, 76%). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 6.89 (s, 1H), 6.37 - 6.67 (m, 1H), 6.21 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.14 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.15 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 1.95 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H). ¹³C RMN (126 MHz, CD₃OD) δ 168.3, 145.5, 145.4, 143.9, 137.5, 135.6, 133.5, 131.8, 131.3, 131.2, 127.6, 61.6, 43.9, 38.6. HRMS calculado para C₁₄H₁₆N₂O₄S₂ [M-NH₂]⁺ 324.0364; encontrado 324.0406.

Ejemplo 51: Clorhidrato de 3-((5-(Aminometil)tiofen-2-il)sulfonil)-N,N-dimetilbenzamida

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP10 - a partir de i) ácido 3-((5-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiofen-2-il)sulfonil)benzoico (50 mg, 0.126 mmol), HBTU (53 mg, 0.140 mmol), Et₃N (14.5 mg, 0.143 mmol), Me₂NH (2.0 M en THF; 70 µL, 0.140 mmol) y DMF (2.0 mL); rt, 12 h. ii) HCl 4 M en dioxano (1.0 mL); rt, 12 h. El producto crudo se recristalizó a partir de DCM/ciclohexano (1.3 mg, 3%). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.41 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.62 (s, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, CD₃OD) δ 171.4, 145.6, 145.3, 143.8, 139.1, 135.6, 133.4, 131.9, 131.4, 129.7, 127.2, 40.1, 38.6, 35.9. HRMS calculado para C₁₄H₁₆N₂O₃S₂ [M-NH₂]⁺ 308.0415; encontrado 308.0564.

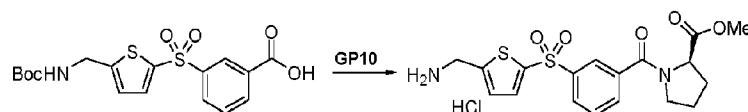
Ejemplo 52: Clorhidrato de 3-((5-(Aminometil)tiofen-2-il)sulfonil)-N-(2-((4-metoxifenil)sulfonil)etil)benzamida

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP10 - a partir de i) ácido 3-((5-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiofen-2-il)sulfonil)benzoico (50 mg, 0.126 mmol), HBTU (53 mg, 0.140 mmol), Et₃N (14.5 mg, 0.143 mmol), clorhidrato de 2-((4-metoxifenil)sulfonil)etanamina (36 mg, 0.143 mmol) y DMF (2.0 mL); rt, 12 h. ii) HCl 4 M en dioxano (1.0 mL); rt, 12 h. El producto crudo se recristalizó a partir de DCM/ciclohexano (1.2 mg, 2%). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.56 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H). ¹³C RMN (126 MHz, CD₃OD) δ 167.6, 165.6, 145.6, 145.3, 143.9, 136.7, 135.6, 133.4, 132.2, 131.8, 131.5, 131.4, 131.2, 127.5, 115.8, 56.5, 55.4, 54.9, 39.1, 38.6, 35.9. HRMS calculado para C₂₁H₂₂N₂O₆S₃ [M-NH₂]⁺ 478.0453; encontrado 478.0548.

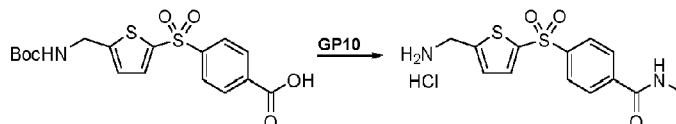
Ejemplo 53: Clorhidrato de (5-(Tiofen-2-ilsulfonyl)tiofen-2-il)metanamina

((5-(tiofen-2-iltio)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP3 - a partir de i) 5-bromotiofen-2-carbonitrilo (406 mg, 2.83 mmol), tiofen-2-tiol (362 mg, 3.11 mmol), K_2CO_3 (781 mg, 5.66 mmol) y DMF (11 mL); 120 °C, 16 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 2→10%), 442 mg, 70%.
 ii) 5-(tiofen-2-iltio)tiofen-2-carbonitrilo (326 mg, 1.46 mmol), BH_3 (1.0 M en THF; 4.4 mL, 4.40 mmol; rt, 1 h. iii) Boc₂O (478 mg, 2.19 mmol), Et_3N (0.31 mL, 2.22 mmol), DCM (40 mL); rt, 16 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 2→20%) para producir ((5-(tiofen-2-iltio)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (258 mg, 54% en 2 pasos). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.20 (br. s., 1H), 4.43 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.42 (s, 9H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 155.4, 146.6, 135.1, 134.6, 132.7, 132.5, 129.6, 127.3, 125.4, 79.6, 39.7, 28.2. HRMS calculado para $C_{14}H_{17}NO_2S_3$ $[M+H]^+$ 328.0494; enontrado 328.0516.

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) ((5-(tiofen-2-iltio)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (258 mg, 0.788 mmol), m-CPBA (77%; 340 mg, 1.52 mmol), DCM (5.0 mL); 50 °C, 0.5 h; cromatografía (MeOH/DCM 0→5%). ii) HCl 4 M en dioxano (1.0 mL); rt, 16 h. El precipitado blanco se filtró, se lavó con exceso de EtOA y se secó al vacío para producir un sólido blanco (1.4 mg, 7% durante dos pasos). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 3.7, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 5.0, 3.7 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 3.7, 0.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 1.63 (br, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 155.85, 147.91, 145.56, 131.64, 130.91, 129.86, 127.48, 123.47, 41.84.

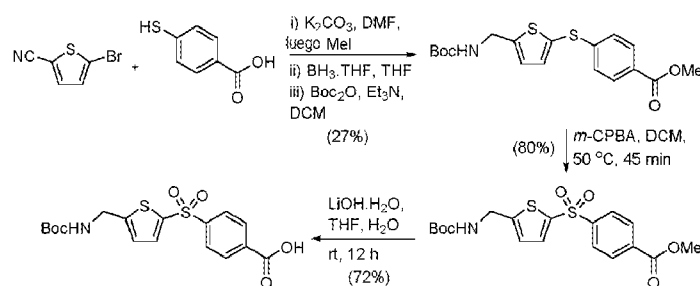
Ejemplo 54: Clorhidrato de 1-(3-((5-(aminometil)tiofen-2-il)sulfonyl)benzoyl)pirrolidin-2-carboxilato de (R)-metilo

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP10 - a partir de i) ácido 3-((5-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiofen-2-il)sulfonyl)benzoico (50 mg, 0.126 mmol), HBTU (53 mg, 0.140 mmol), Et_3N (14.5 mg, 0.143 mmol), clorhidrato de éster metílico de L-prolina (24 mg, 0.145 mmol) y DMF (2.0 mL); rt, 12 h. ii) HCl 4 M en dioxano (1.0 mL); rt, 12 h. El producto crudo se recristalizó a partir de DCM/ciclohexano (1.2 mg, 2%). 1H RMN (500 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ mezcla de rotámeros 8.14 (s, 1H), 7.94 - 8.08 (m, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.65 (m, 2H), 6.91 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.04 - 5.26 (m, 1H), 4.65 (dd, J = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.58 - 3.69 (m, 2H), 3.38 - 3.58 (m, 2H), 2.26 - 2.40 (m, 1H), 1.97 - 2.14 (m, 4H), 1.86 - 1.96 (m, 1H), 1.43 (s, 9H). ^{13}C RMN (126 MHz, CD_3OD) δ 174.2, 169.6, 145.7, 145.3, 143.8, 138.9, 135.6, 133.5, 131.9, 131.4, 130.4, 127.4, 61.1, 53.1, 51.4, 38.6, 30.5, 26.4. HRMS calculado para $C_{18}H_{20}N_2O_5S_2$ $[M-NH_2]^+$ 392.0626; enontrado 392.0784.

Ejemplo 55: Clorhidrato de 4-((5-(Aminometil)tiofen-2-il)sulfonyl)-N-metilbenzamida

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP10 - a partir de i) ácido 4-((5-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiofen-2-il)sulfonyl)benzoico (43 mg, 0.108 mmol), HBTU (46 mg, 0.121 mmol), Et_3N (20 μ L, 0.143 mmol), $MeNH_2$ (2.0 M en MeOH; 60 μ L, 0.120 mmol) y DMF (1.0 mL); rt, 12 h. ii) HCl 4 M en dioxano (1.5 mL); rt, 12 h. El producto sólido se trituró con Et₂O (10 mg, 27%). 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.92 - 7.99 (m, 2H), 7.73 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 2.88 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, CD_3OD) δ 168.8, 145.7, 145.6, 145.2, 140.6, 135.6, 131.8, 129.7, 128.8, 38.6, 27.2. HRMS calculado para $C_{13}H_{14}N_2O_3S_2$ $[M-NH_2]^+$ 294.0259; enontrado 294.0307

Ácido 4-((5-(((tert-Butoxicarbonil)amino)metil)tiofen-2-il)sulfonyl)benzoico

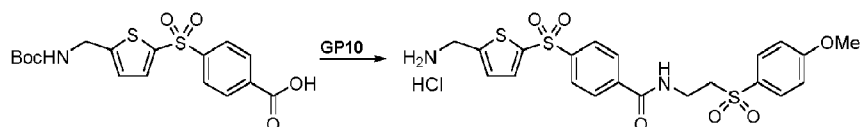


Una mezcla de 5-bromotiofene-2-carbonitrilo (406 mg, 2.83 mmol), ácido 4-mercaptobenzoico (479 mg, 3.11 mmol), y K_2CO_3 (781 mg, 5.65 mmol) en DMF (11 mL) se agitó a 120°C durante 2.5 h. Después de enfriar hasta rt, se añadió MeI (750 μ L, 11.32 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. Se añadió EtOAc y la fase orgánica se lavó con H_2O /salmuera 1:1 (3 $\times$), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo tratado con complejo $BF_3.THF$ (1.0 M en THF; 7.0 mL, 7.0 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 1 h, y luego se inactivó lentamente con EtOH. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h antes de eliminar el disolvente bajo presión reducida. Se añadió DCM (40 mL), seguido por Et_3N (480 μ L, 3.45 mmol) y Boc_2O (753 mg, 3.45 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 12 h y luego se diluyó con DCM. La fase orgánica se lavó con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 2 $\rightarrow$ 20%) para producir 4-((5-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metil)tiofen-2-il)tio)benzoato de metilo (288 mg, 27%). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.09 - 7.22 (m, 3H), 6.96 (br. s, 1H), 4.83 - 5.09 (m, 1H), 4.48 (br. s, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

m-CPBA (77%; 327 mg, 1.46 mmol) se añadió en porciones a una solución de 4-((5-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metil)tiofen-2-il)tio)benzoato de metilo (288 mg, 0.76 mmol) en DCM (20 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 45 min. Después de enfriar hasta rt, la solución orgánica se lavó con $NaHCO_3$ sat. (3 $\times$), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (MeOH/DCM 0 $\rightarrow$ 5%) para producir metil 4-((5-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metil)tiofen-2-il)sulfonyl)benzoato (250 mg, 80%). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.48 (br. s., 1H), 4.39 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

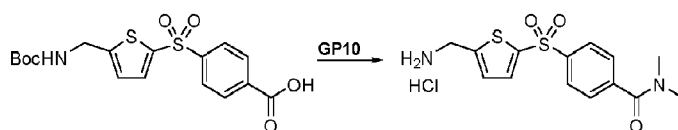
Una mezcla de metil 4-((5-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metil)tiofen-2-il)sulfonyl)benzoato (250 mg, 0.61 mmol), $LiOH.H_2O$ (28 mg, 0.67 mmol), THF (10 mL) y H_2O (5 mL) se agitó a rt durante 12 h. El pH se ajustó hasta < 1 y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente bajo presión reducida para producir el ácido 4-((5-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metil)tiofen-2-il)sulfonyl)benzoico (172 mg, 72%), que se utilizó en la transformación posterior sin purificación adicional. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 1.44 (s, 9H).

Ejemplo 56: Clorhidrato de 4-((5-(Aminometil)tiofen-2-il)sulfonyl)-N-(2-(4-metoxifenil)sulfonyl)etil)benzamida



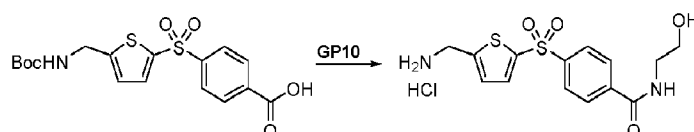
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP10 - a partir de i) ácido 4-((5-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metil)tiofen-2-il)sulfonyl)benzoico (43 mg, 0.108 mmol), HBTU (46 mg, 0.121 mmol), Et_3N (20 μ L, 0.143 mmol), clorhidrato de 2-(4-metoxifenil)sulfonyl)etanamina (30 mg, 0.119 mmol) y DMF (1.0 mL); rt, 12 h. ii) HCl 4 M en dioxano (1.5 mL); rt, 12 h. El producto sólido se trituró con Et $_2$ O (45 mg, 78%). 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.81 (t, J = 9.0 Hz, 4H), 7.73 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.46 - 3.55 (m, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, CD_3OD) δ 168.0, 165.6, 145.8, 145.2, 140.0, 135.7, 132.2, 131.8, 131.5, 129.8, 128.7, 115.9, 56.5, 55.4, 38.6, 35.9. HRMS calculado para $C_{21}H_{23}N_2O_6S_3$ $[M+H]^+$ 495.0713; encontrado 495.0685.

Ejemplo 57: Clorhidrato de 4-((5-(Aminometil)tiofen-2-il)sulfonyl)-N,N-dimetilbenzamida



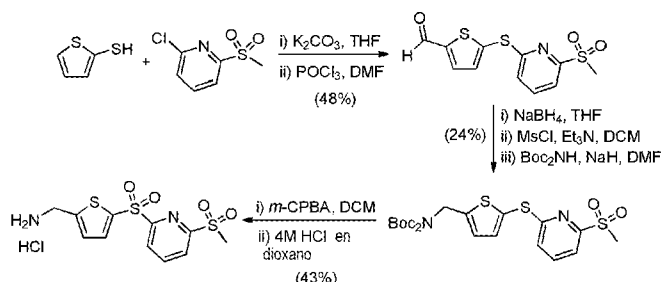
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP10 - a partir de i) ácido 4-((5-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiofen-2-il)sulfonil)benzoico (43 mg, 0.108 mmol), HBTU (46 mg, 0.121 mmol), Et₃N (20 µL, 0.143 mmol), Me₂NH·HCl (90 mg, 0.110 mmol) y DMF (1.0 mL); rt, 12 h. ii) HCl 4 M en dioxano (1.5 mL); rt, 10 h. El producto sólido se trituró con Et₂O (33 mg, 85%). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.69 - 7.82 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.31 (br. s., 1H), 4.37 (br. s., 2H), 3.07 (br. s., 3H), 2.90 (br. s., 3H). ¹³C RMN (126 MHz, CD₃OD) δ 199.5, 173.5, 173.0, 172.1, 170.6, 163.4, 159.8, 157.3, 156.8, 67.8, 66.4, 63.7. HRMS calculado para C₁₄H₁₆N₂O₃S₂ [M-NH₂]⁺ 308.0415; encontrado 308.0587

Ejemplo 58: Clorhidrato de 4-((5-(Aminometil)tiofen-2-il)sulfonil)-N-(2-hidroxietil)benzamida



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP10 - a partir de i) ácido 4-((5-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiofen-2-il)sulfonil)benzoico (43 mg, 0.108 mmol), HBTU (46 mg, 0.121 mmol), Et₃N (20 µL, 0.143 mmol), etanolamina (10 µL, 0.166 mmol) y DMF (1.0 mL); rt, 12 h. ii) HCl 4 M en dioxano (1.5 mL); rt, 10 h. El producto sólido se trituró con Et₂O (17 mg, 42%). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8.01 - 8.12 (m, 2H), 7.90 - 8.00 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.67 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.47 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H). ¹³C RMN (126 MHz, CD₃OD) δ 168.6, 145.7, 145.6, 145.2, 140.8, 135.6, 131.8, 129.8, 128.8, 61.5, 43.9, 38.6.

Ejemplo 59: Clorhidrato de (5-(6-(Metilsulfonil)piridin-2-il)sulfonil)tiofen-2-il)metanamina



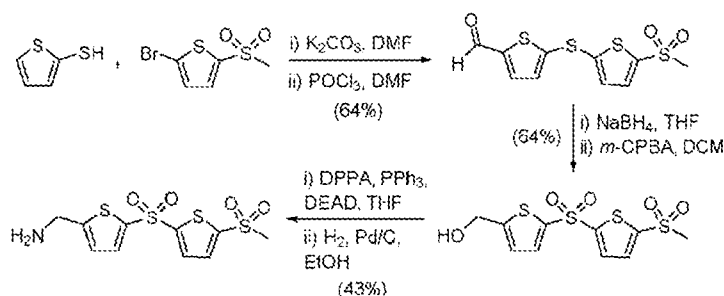
Una mezcla de tiofen-2-tiol (736 mg, 6.34 mmol), K₂CO₃ (903 mg, 6.64 mmol) y 2-cloro-6-(metilsulfonil)piridina [sintetizado por el método previamente reportado por Kajino et al, patente no. EP1424336] (1.10 g, 5.76 mmol) en THF (30 mL) se agitó a rt durante 12 h. Se añadió EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto se disolvió en DMF (1.02 mL). Se añadió POCl₃ (1.3 mL, 14.0 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a 40 °C durante 48 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/ciclohexano 0→30%) para dar el 5-((6-(metilsulfonil)piridin-2-il)tio)tiofen-2-carbaldehído como un sólido color amarillo (824 mg, 48% en 2 pasos). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9.86 (s, 1H), 7.73 - 7.86 (m, 3H), 7.41 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H).

NaBH₄ (151 mg, 4.0 mmol) se añadió a una solución de 5-((6-(metilsulfonil)piridin-2-il)tio)tiofen-2-carbaldehído (986 mg, 3.64 mmol) en THF (20 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Se añadió NH₄Cl sat. y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo (562 mg, 1.86 mmol) se disolvió en DCM (25 mL). Se añadieron Et₃N (290 µL, 2.05 mmol) y MsCl (160 µL, 2.05 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Se añadió DCM. La fase orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente bajo presión reducida para producir 5-((6-(metilsulfonil)piridin-2-il)tio)tiofen-2-il)metil metanosulfonato crudo. El mesilato crudo se añadió a una solución de NaH (104 mg, 2.59 mmol) y di-*tert*-butil-iminodicarboxilato (563 mg, 2.59 mmol) en DMF y la mezcla se agitó a 50 °C durante 24 h. Después de enfriar hasta rt, se añadió HCl 1N y la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→30%) para producir 2-(metilsulfonil)-6-((5-(*N,N*-bis(tert-butoxicarbonil)aminometil)tiofen-2-il)tio)piridina como un aceite incoloro

(433mg, 24% durante dos pasos). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.59 - 7.81 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.08 - 7.13 (m, 1H), 7.05 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.49 (s, 18H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 163.3, 157.5, 151.7, 148.2, 138.5, 137.3, 128.0, 125.6, 123.5, 116.4, 83.1, 44.5, 39.3, 27.9. HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_3$ $[\text{M}-\text{N}(\text{Boc})_2]^+$ 283.9874; enontrado 283.9897.

- 5 *m*-CPBA (77%; 343 mg, 1.99 mmol) se añadió en pequeñas porciones a una solución de 2-(metilsulfonil)-6-((5-(*N,N*-bis(tert-butoxicarbonil)aminometil)tiofen-2-il)tio)piridina (433 mg, 0.865 mmol) en DCM (10 mL) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 38 h. La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 sat. (3 $\times$), se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía. La amina purificada se trató con HCl 4 M en dioxano (5 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 12 h. El sólido precipitado se centrifugó y se lavó con Et₂O y EtOAc y se secó al vacío para producir el compuesto del título como un sólido color amarillo (136, 43% en 2 pasos). ^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ 9.89 (br s, 1H), 9.73 (br s, 1H), 9.29 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 5.82 (br s, 1H), 4.69 (br s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, D_2O) δ 157.1, 156.8, 145.9, 142.9, 137.1, 130.8, 126.3, 125.7, 39.8, 37.3. HRMS calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_3$ $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ 315.9771; enontrado 315.9784

15 **Ejemplo 60: (5-((5-(Metilsulfonil)tiofen-2-il)sulfonil)tiofen-2-il)metanamina**



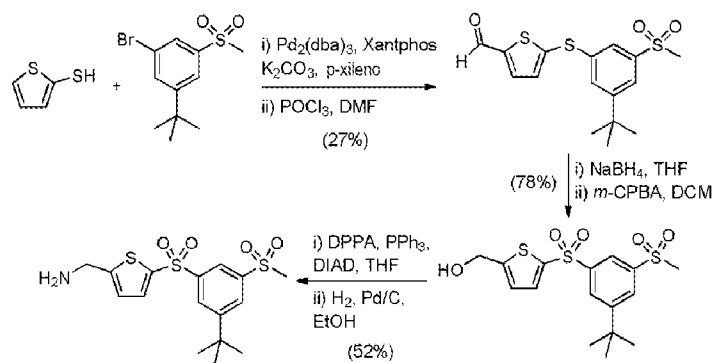
- A una solución de 2-tiofenotiol (1.73 g, 14.9 mmol) y 2-bromo-5-(metilsulfonil)tiofeno (3.0 g, 12.4 mmol) en DMF (15 mL) se añadió carbonato de potasio (2.58 g, 18.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 150 °C (microondas) durante 2 h. Después de enfriar hasta rt, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con Et₂O. La fase orgánica combinada se secó con MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 2 $\rightarrow$ 20%) para producir 2-(metilsulfonil)-5-(tiofen-2-iltio)tiofeno. A este intermedio se añadió DMF (1.5 mL), seguido por la adición gota a gota de POCl_3 (3.0 mL, 19.5 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó entonces a 40 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta rt, la mezcla de reacción se vertió cuidadosamente sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0 $\rightarrow$ 50%) para producir 5-((5-(metilsulfonil)tiofen-2-il)tio)tiofen-2-carbaldehído (2.4 g, 64% en 2 pasos). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 9.85 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.26 - 7.32 (m, 2H), 3.21 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 182.5, 141.9, 136.2, 133.6, 132.3, 128.2, 128.1, 123.4, 45.9. HRMS calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{O}_3\text{S}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 304.9429; enontrado 304.9462.

- A una solución de 5-((5-(metilsulfonil)tiofen-2-il)tio)tiofen-2-carbaldehído (2.4 g, 7.88 mmol) en THF (100 mL) a 0 °C se añadió borohidruro de sodio (895 mg, 23.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, antes de que lo inactivaran con hielo. El pH de la solución se ajustó hasta 4-5 con HCl 1 M y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 10 $\rightarrow$ 40%) para producir 5-((5-(metilsulfonil)tiofen-2-il)tio)tiofen-2-il)metanol como un sólido color amarillo (2.3 g, 95%). *m*-CPBA (77%; 1.82 g, 8.17 mmol) se añadió en pequeñas porciones a una solución de 5-((5-(metilsulfonil)tiofen-2-il)tio)tiofen-2-il)metanol (1.2 g, 3.92 mmol) en DCM (100 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a rt durante 12 h. La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 sat. (3 $\times$), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0 $\rightarrow$ 60%) para producir 5-((5-(metilsulfonil)tiofen-2-il)sulfonil)tiofen-2-il)metanol (1.1 g, 83%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (t, $J = 3.3$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 2.81 (br s, OH), 3.22 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 158.1, 151.3, 148.5, 139.9, 134.8, 132.8, 132.2, 125.0, 60.1, 45.9. HRMS calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_5\text{S}_4$ $[\text{M}-\text{OH}]^+$ 320.9384; enontrado 320.9397.

- A una solución de 5-((5-(metilsulfonil)tiofen-2-il)sulfonil)tiofen-2-il)metanol (475 mg, 1.40 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C se añadió PPh_3 (551 mg, 2.10 mmol) y DEAD (0.35 mL, 2.24 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, seguido por la adición de DPPA (0.45 mL, 2.10 mmol). La reacción se calentó hasta rt durante 16 h y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0 $\rightarrow$ 50%) para producir 2-(azidometil)-5-((5-(metilsulfonil)tiofen-2-il)sulfonil)tiofeno. Este se disolvió en EtOH (40 mL), seguido por la adición de Pd/C (10%; 100 mg). La mezcla se agitó a rt bajo presión

de H₂ (globo) durante 10 h y luego se filtró a través de celite. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (MeOH/EtOAc 0→10%) para producir el compuesto del título como una goma color rosa (204 mg, 43% en 2 pasos). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54 - 7.73 (m, 3H), 6.93 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.20 (s, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 160.4, 151.4, 148.1, 138.3, 134.9, 132.7, 131.9, 123.9, 45.8, 41.5. HRMS calculado para C₁₀H₁₁NO₄S₄ [M-NH₂]⁺ 320.9384; encontrado 320.9425.

Ejemplo 61: (5-((3-(*tert*-Butil)-5-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metanamina



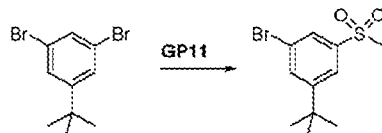
A una solución de 2-tiofenotiol (795 mg, 6.84 mmol) en *p*-xileno (30 mL) se añadió carbonato de potasio (472 mg, 3.42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron 1-bromo-3-(*tert*-butil)-5-(metilsulfonil)benceno (1.81 g, 6.22 mmol), Pd₂(dba)₃ (455 mg, 0.497 mmol) y Xantphos (324 mg, 0.560 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón y se agitó a 140 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el residuo se lavó con acetato de etilo. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→40%) para producir 2-((3-(*tert*-butil)-5-(metilsulfonil)fenil)tio)tiofen-5-carbaldehído (590 mg, 27%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9.84 (s, 1H), 7.87 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.29 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 1.35 (s, 9H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 182.0, 154.7, 146.3, 141.8, 137.1, 136.6, 133.3, 132.3, 125.7, 123.7, 44.5, 35.4, 31.0. HRMS calculado para C₁₅H₁₈O₂S₃ [M+H]⁺ 354.0418; encontrado 354.0467.

A una solución de 5-((3-(*tert*-butil)-5-(metilsulfonil)fenil)tio)tiofen-2-carbaldehído (590 mg, 1.66 mmol) en THF (50 mL) a 0 °C se añadió borohidruro de sodio (141 mg, 3.72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, antes de que lo inactivaran con hielo. El pH de la solución se ajustó hasta 4-5 con HCl 1 M y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→50%) para producir 5-((3-(*tert*-butil)-5-(metilsulfonil)fenil)tio)tiofen-2-il)metanol como un sólido blanco (590 mg, cuant.). Se añadió DCM (50 mL), seguido por *m*-CPBA en porciones pequeñas (77%; 742 mg, 3.31 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a rt durante 12 h, y posteriormente se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→60%) para producir 5-((3-(*tert*-butil)-5-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metanol (500 mg, 78% en 2 pasos). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.27 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.13 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.40 (s, 9H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 155.4, 155.3, 143.8, 142.0, 140.2, 134.3, 129.1, 128.7, 125.0, 123.7, 60.1, 44.4, 35.8, 31.0. HRMS calculado para C₁₆H₂₀O₅S₃ [M-OH]⁺ 371.0445; encontrado 371.0486.

A una solución de 5-((3-(*tert*-butil)-5-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metanol (500 mg, 1.29 mmol) en THF (15 mL) a 0 °C se añadió PPh₃ (406 mg, 1.54 mmol) y DEAD (0.24 mL, 1.54 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, seguido por la adición de DPPA (0.35 mL, 1.54 mmol). La reacción se calentó hasta rt durante 16 h y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se disolvió en EtOH (50 mL), y se añadió Pd/C (10%; 150 mg). La mezcla se agitó a rt bajo presión de H₂ (globo) durante 12 h y luego se filtró a través de celite. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOH/ciclohexano 0→100%) para producir el compuesto del título como una goma color naranja (262 mg, 52%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.23 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.09 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.36 (s, 9H). ¹³C RMN (126

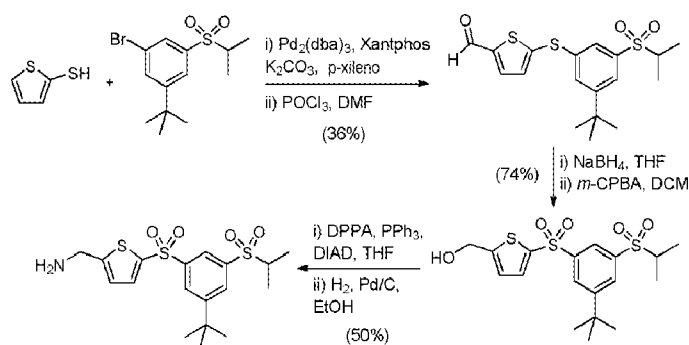
MHz, CDCl_3) δ 159.4, 155.2, 143.9, 141.8, 138.6, 134.5, 128.9, 128.4, 123.9, 123.5, 44.3, 41.4, 35.6, 30.9. HRMS calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}_3$ $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ 371.0445; enontrado 371.0428.

1-Bromo-3-(tert-butil)-5-(metilsulfonil)benceno



- 5 Sintetizado de acuerdo con procedimientos generales GP11 - a partir de i) 1,3-dibromo-5-(tert-butil)benceno (2.0 g, 6.85 mmol), $^t\text{BuLi}$ (1.6 M en pentano; 8.5 mL, 13.6 mmol), THF (70 mL y 5 mL), disulfuro de dimetilo (0.74 mL, 8.22 mmol); $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0 $\rightarrow$ 10%), 1.50 g, 85%. ii) (3-bromo-5-(tert-butil)fenil)(metil)sulfano (1.50 g, 5.79 mmol), *m*-CPBA (77%; 2.50 g, 11.1 mmol), DCM (50 mL); rt, 12 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0 $\rightarrow$ 30%), 1.40 g, 83%. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

Ejemplo 62: (5-((3-(tert-Butil)-5-(isopropilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metanamina

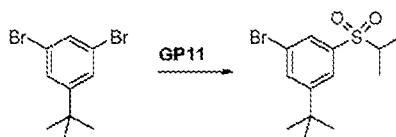


- A una solución de 2-tiofenotiol (1.20 g, 10.3 mmol) en *p*-xileno (50 mL) se añadió carbonato de potasio (714 mg, 5.17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron 1-bromo-3-(tert-butil)-5-(isopropilsulfonil)benceno (3.0 g, 9.40 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (689 mg, 0.750 mmol) y Xantphos (489 mg, 0.845 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón y se agitó a 140°C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el residuo se lavó con acetato de etilo. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0 $\rightarrow$ 40%) para producir 2-((3-(tert-butil)-5-(isopropilsulfonil)fenil)tio)tiofeno. A este intermedio se añadió DMF (2.0 mL), seguido por la adición gota a gota de POCl_3 (2.0 mL, 21.5 mmol) a 0°C . La mezcla se agitó entonces a 40°C durante 12 h. Después de enfriar hasta rt, la mezcla de reacción se vertió cuidadosamente sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0 $\rightarrow$ 40%) para producir el 5-((3-(tert-butil)-5-(isopropilsulfonil)fenil)tio)tiofen-2-carbaldehído (1.3 g, 36%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 9.83 (s, 1H), 7.80 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.73 (m, 3H), 7.25 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.16 (dt, J = 13.6, 6.9 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.25 - 1.31 (m, 6H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 182.0, 154.3, 146.1, 145.3, 138.2, 136.7, 136.6, 132.9, 132.2, 127.5, 125.6, 55.7, 35.3, 31.0. HRMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383.0804; enontrado 383.0895

- A una solución de 5-((3-(tert-butil)-5-(isopropilsulfonil)fenil)tio)tiofen-2-carbaldehído (1.30 g, 3.39 mmol) en THF (60 mL) a 0°C se añadió borohidruro de sodio (295 mg, 7.82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, antes de que lo inactivaran con hielo. El pH de la solución se ajustó hasta 4-5 con HCl 1 M y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0 $\rightarrow$ 50%) para producir (5-((3-(tert-butil)-5-(isopropilsulfonil)fenil)tio)tiofen-2-il)metanol. Se añadió DCM (50 mL), seguido por *m*-CPBA en porciones pequeñas (77%; 1.40 g, 6.26 mmol) a 0°C . La mezcla se agitó a rt durante 2 h, y posteriormente se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0 $\rightarrow$ 60%) para producir (5-((3-(tert-butil)-5-(isopropilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metanol como un sólido blanco (1.04 g, 74% en 2 pasos). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 8.05 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.21 (spt, J = 6.8 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 6H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 155.5, 154.9, 143.5, 140.0, 138.5, 134.3, 130.5, 128.8, 125.1, 124.9, 59.9, 55.7, 35.6, 30.9, 26.9, 15.6. HRMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{S}_3$ $[\text{M}-\text{OH}]^+$ 399.0758; enontrado 399.0801

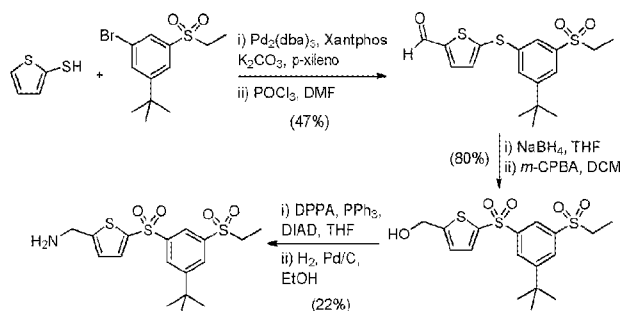
A una solución de 5-((3-(tert-butil)-5-(isopropilsulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metanol (1.04 g, 2.49 mmol) en THF (30 mL) a 0 °C se añadió PPh₃ (657 mg, 3.25 mmol) y DEAD (0.51 mL, 3.25 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, seguido por la adición de DPPA (0.73 mL, 3.25 mmol). La reacción se calentó a rt durante 16 h y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se disolvió en EtOH (50 mL), y se añadió Pd/C (10%; 200 mg). La mezcla se agitó a rt under H₂ pressure (globo) durante 12 h y luego se filtró a través de celite. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se recrystalizó a partir de EtOAc y unas pocas gotas de MeOH. El sólido se centrifugó, se lavó con EtOAc y se secó al vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanco (500 mg, 50%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.23 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.15 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.42 (dt, *J* = 13.6, 6.9 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 157.1, 146.2, 144.8, 140.6, 136.0, 132.07, 132.01, 130.2, 126.2, 56.7, 38.6, 36.8, 31.3, 15.9. HRMS calculado para C₁₈H₂₅NO₄S₃ [M+H]⁺ 416.1018; encontrado 416.1007

1-Bromo-3-(tert-butil)-5-(isopropilsulfonyl)benceno



Sintetizado de acuerdo con procedimientos generales GP11 - a partir de i) 1,3-dibromo-5-(tert-butil)benceno (4.25 g, 14.5 mmol), ^tBuLi (1.6 M en pentano; 20 mL, 32.0 mmol), THF (70 mL y 5 mL), disulfuro de diisopropilo (2.77 mL, 17.4 mmol); -78 °C→rt; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→10%), 3.54 g, 85%. ii) (3-bromo-5-(tert-butil)fenil)(isopropil)sulfano (3.54 g, 12.3 mmol), *m*-CPBA (77%; 5.53 g, 24.7 mmol), DCM (200 mL); rt, 12 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→10%), 3.0 g, 76%. ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.84 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.81 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.78 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.20 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.32 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

Ejemplo 63: 5-((3-(tert-Butil)-5-(etilsulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metanamina



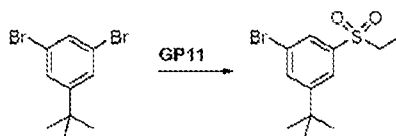
A una solución de 2-tiofenotiol (1.0 g, 8.65 mmol) en *p*-xileno (40 mL) se añadió carbonato de potasio (597 mg, 4.32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron 1-bromo-3-(tert-butil)-5-(etilsulfonyl)benceno (2.4 g, 7.86 mmol), Pd₂(dba)₃ (576 mg, 0.630 mmol) y Xantphos (408 mg, 0.706 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón y se agitó a 140 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el residuo se lavó con acetato de etilo. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→40%) para producir 2-((3-(tert-butil)-5-(etilsulfonyl)fenil)tio)tiofeno como un sólido color marrón. A este intermedio se añadió DMF (2.0 mL), seguido por la adición gota a gota de POCl₃ (1.15 mL, 14.9 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó entonces a 40 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta rt, la mezcla de reacción se vertió cuidadosamente sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano (0→40%) para producir el 5-((3-(tert-butil)-5-(etilsulfonyl)fenil)tio)tiofen-2-carbaldehído (1.37 g, 47%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9.83 (s, 1H), 7.82 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.72 (m, 1H), 7.66 - 7.68 (m, 1H), 7.24 - 7.28 (m, 1H), 3.10 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 182.0, 154.5, 146.2, 145.0, 139.8, 136.9, 136.7, 133.1, 132.3, 126.6, 124.6, 50.7, 35.4, 31.0, 26.9, 7.3. HRMS calculado para C₁₇H₂₀O₃S₃ [M+H]⁺ 369.0647; encontrado 369.0636.

A una solución de 5-((3-(tert-butil)-5-(etilsulfonyl)fenil)tio)tiofen-2-carbaldehído (1.37 mg, 3.72 mmol) en THF (30 mL) a 0 °C se añadió borohidruro de sodio (309 mg, 8.18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, antes de que lo inactivaran con hielo. El pH de la solución se ajustó hasta 4-5 con HCl 1 M y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó

sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→40%) para producir 5-((3-(tert-butil)-5-(etilsulfonyl)fenil)tio)tiofen-2-il)metanol como un sólido blanco (1.37 g, cuant.). Se añadió DCM (200 mL), seguido por *m*-CPBA en porciones pequeñas (77%; 1.70 g, 7.58 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a rt durante 12 h, y posteriormente se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→60%) para producir 5-((3-(tert-butil)-5-(etilsulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metanol como una goma incolora (1.2 g, 80% en 2 pasos). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (dt, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 8.09 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.75 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.15 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.86 (dt, *J* = 6.6, 3.3 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 155.3, 155.2, 143.7, 140.2, 140.1, 134.3, 129.6, 129.0, 125.0, 124.4, 68.0, 60.1, 50.6, 35.7, 31.0, 25.6, 7.3. HRMS calculado para C₁₇H₂₂O₅S₃ [M-OH]⁺ 385.0596; enontrado 385.3065.

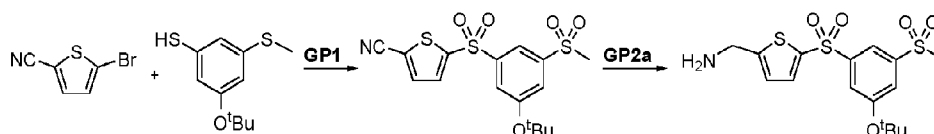
A una solución de 5-((3-(tert-butil)-5-(etilsulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metanol (1.2 g, 2.98 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C se añadió PPh₃ (1.02 g, 3.88 mmol) y DEAD (0.61 mL, 3.88 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, seguido por la adición de DPPA (0.87 mL, 3.88 mmol). La reacción se calentó a rt durante 16 h y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se disolvió en EtOH (50 mL), y se añadió Pd/C (10%; 200 mg). La mezcla se agitó a rt bajo presión de H₂ (globo) durante 12 h y luego se filtró a través de celite. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (MeOH/EtOAc 0→100%) para producir el compuesto del título (261 mg, 22%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.18 - 8.38 (m, 2H), 8.08 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.15 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.65 (br. s., 2H), 1.39 (s, 9H), 1.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 159.2, 155.1, 143.9, 140.1, 138.9, 134.5, 129.4, 128.9, 124.3, 124.0, 50.6, 41.5, 35.7, 31.0, 7.3. HRMS calculado para C₁₇H₂₃NO₄S₃ [M-NH₂]⁺ 385.0602; enontrado 385.0593.

1-Bromo-3-(tert-butil)-5-(etilsulfonyl)benceno



Sintetizado de acuerdo con procedimientos generales GP11 - a partir de i) 1,3-dibromo-5-(tert-butil)benceno (3.69 g, 12.6 mmol), ^tBuLi (1.6 M en pentano; 15.8 mL, 25.3 mmol), THF (70 mL y 5 mL), dietil disulfide (1.90 mL, 15.2 mmol); -78 °C→rt. ii) (3-bromo-5-(tert-butil)fenil)(etil)sulfano (crudo), *m*-CPBA (77%; 5.60 g, 25.0 mmol), DCM (200 mL); rt, 12 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→10%), aceite incoloro, 2.4 g, 62% en 2 pasos. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.79 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.13 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

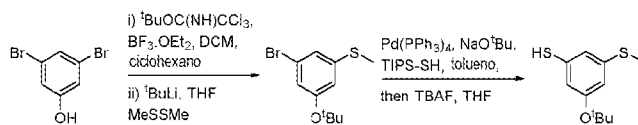
Ejemplo 64: 5-((3-(tert-Butoxi)-5-(metilsulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metanamina



5-((3-(tert-Butoxi)-5-(metilsulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-carbonitrilo se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP1 - a partir de i) 5-bromotiofen-2-carbonitrilo (950 mg, 5.05 mmol), 3-(tert-butoxi)-5-(metiltio)bencenotiol (960 mg, 4.21 mmol), K₂CO₃ (872 mg, 6.32 mmol) y DMF (21 mL); 80 °C, 16 h. ii) *m*-CPBA (77%; 4.74 g, 21.1 mmol) y DCM (28 mL); rt, 2 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→60%) para producir un sólido blanco (1.43 g, 85%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 2.2, 1.7 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 2.2, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP2a - a partir de BH₃ (1.0 M en THF; 0.53 mL, 0.53 mmol), 3-(tert-butoxi)-5-(metiltio)bencenotiol (70 mg, 0.175 mmol) y THF (0.53 mL); 2 h, rt. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOH/ciclohexano 30, luego 100%) para producir una espuma blanca (60 mg, 85%). ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.14 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.44 (s, 9H). ¹³C RMN (126 MHz, MeOD) δ 158.93, 157.22, 146.05, 144.77, 140.99, 136.12, 127.67, 126.97, 126.78, 120.47, 82.68, 43.97, 41.02, 28.83. HRMS (ESI) para C₁₆H₂₂NO₅S₃ ([M+H]⁺): Calculado 404.0655; Observado 404.0651.

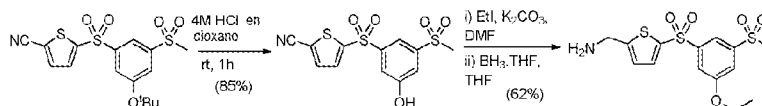
3-(tert-Butoxi)-5-(metiltio)bencenotiol



BF₃.OEt₂ (245 µL, 10%) se añadió a una solución de 2,2,2-tricloroacetato-imidato de terc-butilo (13.0 g, 59.5 mmol) y 3,5-dibromofenol (5.0 g, 19.9 mmol) en DCM/ciclohexano (1:1; 66 mL). La mezcla se agitó a rt durante 2 h. Se añadió ciclohexano (66 mL) y el martaz se dejó en el refrigerador durante 0.5 h. Luego se filtró el sólido. La solución orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. (3 × 130 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→5%) para dar 1,3-dibromo-5-(tert-butoxi)benzeno como un aceite incoloro (5.65 g, 92%). Se añadió gota a gota tBuLi (7.3 mL, 11.7 mmol) a una solución de 1,3-dibromo-5-(tert-butoxi)benzeno (1.64 g, 5.32 mmol) en THF (35.5 mL) a -78 °C, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 0.5 h adicionales. Se añadió (MeS)₂ (719 µL, 7.99 mmol) y la reacción se calentó hasta rt durante 1 h. Se añadió EtOAc posteriormente. La solución orgánica se lavó con 1:1 H₂O/salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→10%) para producir 3-bromo-5-(tert-butoxi)fenil(metil)sulfano como un aceite incoloro (1.38 g, 94%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

NaOtBu (1.49 g, 15.5 mmol) se añadió a una solución de triisopropilsilaniltiol (3.32 mL, 15.5 mmol) y *p*-xileno (30 mL). La mezcla se agitó a rt durante 0.5 h. Pd(PPh₃)₄ (1.49 g, 10%) se añadió posteriormente, seguido por una solución de 3-bromo-5-(tert-butoxi)fenil(metil)sulfano (3.53 g, 12.9 mmol) en *p*-xileno (34 mL). La mezcla se desgasificó completamente con argón y luego se agitó a 130 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta rt, se añadió TBAF (1.0 M en THF; 26.0 mL, 26.0 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante una hora adicional. Se añadió Et₂O (100 mL) y la solución orgánica se extrajo con NaOH IM (3 × 80 mL). La fase acuosa combinada se neutralizó con AcOH, y posteriormente se extrajo con DCM (3 × 80 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→40%) para producir 3-(tert-butoxi)-5-(metiltio)benzenotiol como un aceite color amarillo claro (498 mg, 16%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6.86 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.70 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 3.44 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

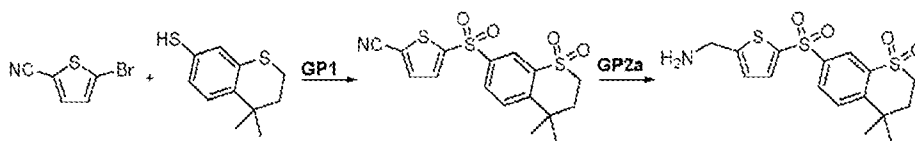
Ejemplo 65: 5-((3-Etoxi-5-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metanamina



Una mezcla de 5-((3-(tert-butoxi)-5-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-carbonitrilo (1.40 g, 3.50 mmol), HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 mL) y DCM (6 mL) se agitó a rt durante 3h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/ciclohexano 10→100%) para producir 5-((3-hidroxi-5-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-carbonitrilo como una espuma blanca (1.17 g, 95%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 10.00 (s, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 2H), 7.97 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.69 (dd, J = 2.2, 1.6 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H).

Una mezcla de EtI (18.5 µL, 0.231 mmol), K₂CO₃ (34.5 mg, 0.245 mmol), 5-((3-hidroxi-5-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-carbonitrilo (66 mg, 0.192 mmol) y DMF (1.3 mL) se agitó a 40 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió hasta rt, se diluyó con EtOAc (30 mL). La fase orgánica se lavó con 1:1 H₂O/salmuera (3 × 30 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se disolvió en THF (0.65 mL). Se añadió BH₃ (1.0 M en THF; 0.65 mL, 0.65 mmol) y la reacción se agitó a rt durante 2 h. Se añadió etanol (5 mL) lentamente y la mezcla se calentó a 70 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOH/ciclohexano 30→100%, luego 100%) para producir el compuesto del título como un polvo blanco (45 mg, 62%). ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.02 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.34 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, MeOD) δ 161.87, 145.99, 145.84, 145.33, 144.42, 135.99, 131.81, 119.27, 118.98, 118.41, 66.42, 43.97, 38.47, 14.72. HRMS (ESI) para C₁₄H₁₈NO₅S₃ ([M+H]⁺): Calculado 376.0342; Observado 376.0336.

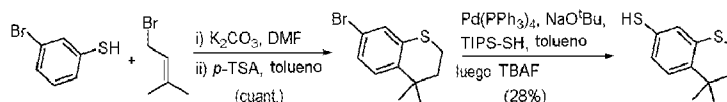
Ejemplo 66: 7-((5-(Aminometil)tiofen-2-il)sulfonil)-4,4-dimetiltiocromano 1,1-dióxido



5-((4,4-Dimetil-1,1-dioxidotiocroman-7-il)sulfonyl)tiofen-2-carbonitrilo se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP1 - a partir de i) 5-bromotiofen-2-carbonitrilo (300 mg, 1.60 mmol), 4,4-dimetiltiocroman-7-tiol (280 mg, 1.33 mmol), K_2CO_3 (275 mg, 2.00 mol) y DMF (6.7 mL); 80 °C, 16 h. ii) m-CPBA (70-75%; 1.43 g, -5.99 mmol) y DCM (9 mL); rt, 4 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 5→70%) para producir una espuma blanca (288 mg, 57%). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 1.45 (s, 6H).

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP2a - a partir de BH_3 (1.0 M en THF; 2.5 mL, 2.5 mmol), 5-((4,4-dimetil-1,1-dioxidotiocroman-7-il)sulfonyl)tiofen-2-carbonitrilo (314 mg, 0.823 mmol) y THF (2.5 mL); rt, 1 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOH/ciclohexano 30→100, luego 100%) para producir una espuma de color amarillo claro (124 mg, 39%). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 2H), 6.89 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.48 - 3.35 (m, 2H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 1.69 (br, 2H), 1.41 (s, 6H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 159.45, 149.95, 141.99, 138.98, 138.77, 134.61, 130.65, 129.29, 124.08, 123.41, 47.00, 41.63, 35.32, 34.92, 30.62. HRMS (ESI) para $C_{16}H_{20}NO_4S_3$ ($[M+H]^+$): Calculado 386.0549; Observado 386.0546.

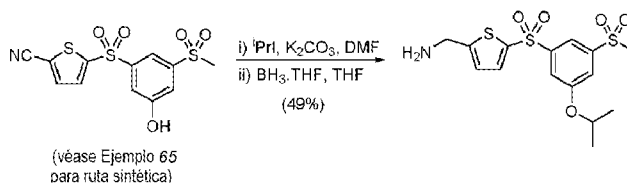
4,4-Dimetiltiocromano-7-tiol



1-Bromo-3-metilbut-2-eno (1.94 mL, 16.8 mmol) se añadió a una mezcla de 3-bromotiofenol (1.91 mL, 18.5 mmol), K_2CO_3 (138) y DMF (56 mL). La reacción se agitó a rt durante 16 h. Se añadió EtOAc (120 mL). La fase orgánica se lavó con 1:1 H_2O /salmuera (4 × 100 mL), se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. para dar (3-bromofenil)(3-metilbut-2-en-1-il)sulfano como un aceite incoloro (4.29 g; cuant.). (3-bromofenil)(3-metilbut-2-en-1-il)sulfano (2.40 g, 9.33 mmol) se disolvió en tolueno (10.4 mL). Se añadió *p*-TSA (2.66 g, 14.0 mmol) y la mezcla se agitó a 165 °C (microondas) durante 45 min. Después de enfriar hasta rt, se añadió EtOAc (80 mL). La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ sat. (3 × 80 mL), se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/ciclohexano 0→5%) para producir un aceite incoloro que contiene principalmente el 7-bromo-4,4-dimetiltiocromano deseado y el regioisómero 5-bromo-4,4-dimetiltiocromano (2.42 g, 5.3:1; cuant.).

NaO^tBu (365 mg, 3.79 mmol) se añadió a una solución de triisopropilsilaniltiol (814 μL , 3.79 mmol) y tolueno (6.0 mL). La mezcla se agitó a rt durante 0.5 h. $Pd(PPh_3)_4$ (438 mg, 15%) se añadió posteriormente, seguido por una solución de la mezcla de dimetiltiocromano (650 mg, 2.53 mmol) en tolueno (6.6 mL). La mezcla fue completamente desgasificada con argón. y se agitó a 110 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta rt, se añadió TBAF (1.0 M en THF; 5.1 mL, 5.1 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante una hora adicional. Se añadió Et $_2O$ (80 mL), la fase orgánica se extrajo con H_2O (80 mL) y $NaOH$ 1 M (2 × 60 mL). La fase acuosa combinada se neutralizó con AcOH, se extrajo con DCM (3 × 60 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→15%) para producir 4,4-dimetiltiocroman-7-tiol como un aceite incoloro (152 mg, 28%). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.04 - 2.99 (m, 2H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.30 (s, 6H).

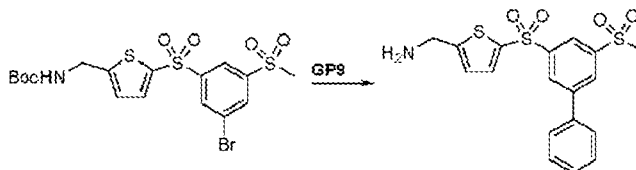
Ejemplo 67: (5-((3-Isopropoxi-5-(metilsulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metanamina



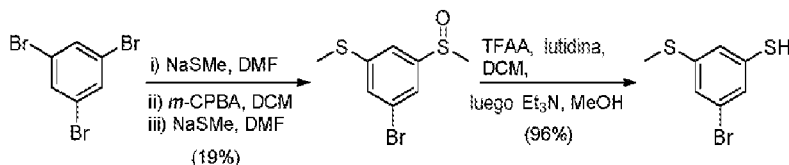
Una mezcla de $iPrLi$ (25.0 μL , 0.250 mmol), K_2CO_3 (37.4 mg, 0.271 mmol), 5-((3-hidroxi-5-(metilsulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-carbonitrilo (71.6 mg, 0.209 mmol) y DMF (1.4 mL) se agitó a 40 °C durante

5 h. La mezcla se enfrió hasta rt, se diluyó con EtOAc (30 mL). La fase orgánica se lavó con 1:1 H₂O/salmuera (3 × 30 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se disolvió en THF (0.63 mL). se añadió BH₃ (1.0 M en THF; 0.63 mL, 0.63 mmol) y la reacción se agitó a rt durante 2 h. Se añadió etanol (5 mL) lentamente y la mezcla se calentó a 70 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOH/ciclohexano 30→100%, luego 100%) para producir un polvo blanco (40 mg, 49%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 2.3, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 2.3, 1.6 Hz, 1H), 6.92 (br, 1H), 4.69 (hept, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.65 (br, 2H), 1.39 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 159.65, 159.36, 145.59, 143.44, 138.85, 134.81, 124.13, 118.99, 118.57, 117.53, 71.93, 44.44, 41.73, 21.81. HRMS (ESI) para C₁₅H₂₀NO₅S₃ ([M+H]⁺): Calculado 390.0498; Observado 390.0494.

Ejemplo 68: (5-((5-(Metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)tiofen-2-il)metil)metanamina

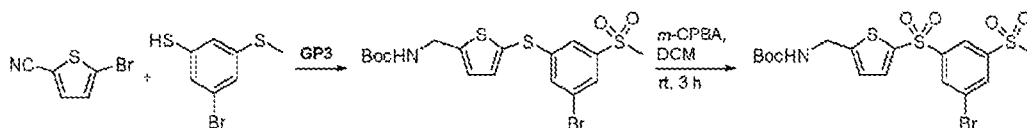


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP9 - a partir de i) ((5-((3-bromo-5-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de tert- butilo (2.0 g, 3.92 mmol), Pd(PPh₃)₄ (453 mg, 10%), ácido fenilborónico (574 mg, 4.71 mmol), Cs₂CO₃ (1.53 g, 4.71 mmol) y 1,4-dioxano (13 mL); 100 °C, 16 h; Cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→60), 1.59 g, 80%, espuma color marrón. ii) HCl 4 M en dioxano (10.5 mL) y DCM (10.5 mL); rt, 16 h. El clorhidrato de amina resultante se trató con NH₃ 2N en MeOH para liberar la amina libre y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido de color marrón claro (1.12 g, 88%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.44 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.32 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 3H), 6.93 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 1.68 (br, 2H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 145.00, 144.60, 142.82, 138.62, 137.33, 134.96, 130.41, 130.02, 129.54, 127.42, 124.66, 124.18, 44.56, 41.68. HRMS (ESI) para C₁₈H₁₈NO₄S₃ ([M+H]⁺): Calculado 408.0392; Observado 408.0391.



NaSMe (21% ac.; 50.8 mL, 152 mmol) se añadió a una solución de 1,3,5-tribromobenceno (40.0 g, 127 mmol) en DMF (508 mL), y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta rt, se añadió EtOAc (1.5 L). La fase orgánica se lavó con H₂O (3 × 1.0 L), salmuera (1.0 L), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El sulfuro intermedio se disolvió en DCM (400 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Una solución de *m*-CPBA (34.2 g, 152 mmol) en DCM (234 mL) se añadió lentamente y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h antes de dejar calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió EtOAc (800 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. (3 × 500 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se recristalizó a partir de DCM/ciclohexano para dar 22.3 g de cristales beige que contienen una mezcla 4.5:1 del 1,3-dibromo-5-(metilsulfonil)benceno deseado y el subproducto (5-bromo-1,3-fenil)bis(metilsulfano). NaSMe (21% ac.; 27.5 mL, 82.3 mmol) se añadió a una solución de la mezcla de sulfóxido (22.3 g, 74.8 mmol) en DMF (374 mL), y la reacción se agitó a 40 °C durante 6 h. Después de enfriar hasta rt, se añadió EtOAc (400 mL). La fase orgánica se lavó con 1:1 H₂O/salmuera (3 × 400 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 5→80%) para producir 3-bromo-5-(metilsulfonil)fenil(metil)sulfano como un aceite color naranja (6.26 g, 19%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.46 - 7.41 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).

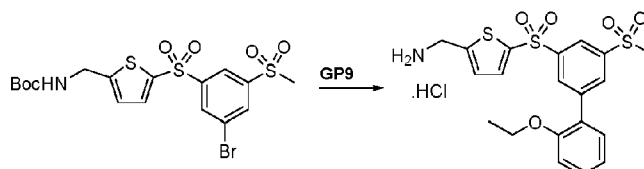
TFAA (6.30 mL, 43.3 mmol) se añadió a una solución de 3-bromo-5-(metilsulfonil)fenil(metil)sulfano (4.0, 15.1 mmol) y 2,6-lutidina (7.04 mL, 60.4 mmol) en MeCN (101 mL). La reacción se agitó a rt durante 0.5 h y todos los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. Se añadió entonces 1:1 Et₃N/MeOH (100 mL). La solución se agitó a rt durante 0.5 h y posteriormente se acidificó hasta pH <4 with 2 M HCl. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (400 mL). La fase orgánica se lavó con 0.5 M HCl (200 mL) y salmuera (200 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→30%) para producir 3-bromo-5-(metiltio)bencenotiol como un aceite color naranja (3.42 g, 96%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.49 (s, 1H), 2.47 (s, 3H).



((5-((3-bromo-5-(metilsulfonil)fenil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP3 - a partir de i) 5-bromotiofen-2-carbonitrilo (5.20 g, 27.6 mmol), 3-bromo-5-(metiltio)bencenotiol (5.41 g, 23.0 mmol), K_2CO_3 (4.77 g, 34.5 mmol) y DMF (115 mL); 40 °C, 16 h; Cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→20%), 7.53 g, 96%. ii) BH_3 (1.0 M en THF; 66.1 mL, 66.1 mmol), THF (66 mL); rt, 1 h. iii) BoczO (7.60 mL, 33.0 mmol), Et_3N (9.21 mL, 66.1 mmol), DCM (110 mL); rt, 16 h. El producto crudo se utilizó en la transformación posterior sin purificación adicional.

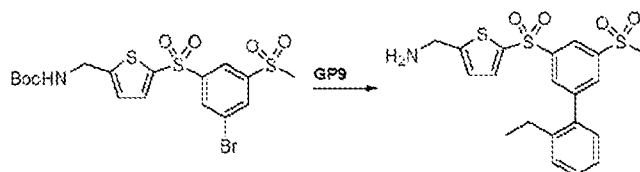
m-CPBA (50-55%; 32.6 g, ~99.1 mmol) se añadió en pequeñas porciones a una solución de ((5-((3-bromo-5-(metilsulfonil)fenil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (crudo) en DCM (148 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a rt durante 3 h. Cuando se logró la conversión completa, se añadió EtOAc (250 mL). La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ sat. (4 × 200 mL) y salmuera (200 mL), se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/ciclohexano 0→60%) para producir ((5-((3-bromo-5-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo como una espuma color amarillo (3.83 g, 34%). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.26 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.05 (br, 1H), 4.48 (br, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

Ejemplo 69: Clorhidrato de ((5-((2'-Etoxi-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)tiofen-2-il)metanamina



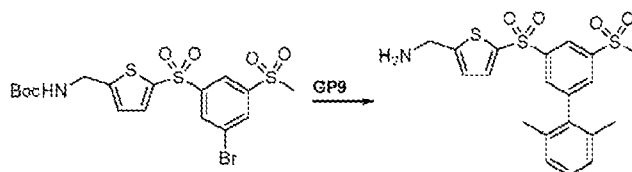
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP9 - a partir de i) ((5-((3-bromo-5-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0.196 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (22.6 mg, 10%), ácido (2-etoxifenil)borónico (39.1 mg, 0.235 mmol), Cs_2CO_3 (76.7 mg, 0.235 mmol) y 1,4-dioxano (1.3 mL); 90 °C, 16 h. La cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→60), 93 mg, 86%, espuma color amarillo. ii) a partir de HCl 4 M en dioxano (0.8 mL) y 1,4-dioxano (0.8 mL); rt, 16 h. El compuesto del título (espuma color amarillo; 62 mg, 74%) no requirió purificación adicional. 1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.48 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.11 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, MeOD) δ 157.11, 145.99, 144.65, 144.33, 143.78, 143.50, 135.91, 134.13, 133.85, 132.08, 131.82, 131.42, 127.46, 124.92, 122.36, 113.76, 65.26, 44.13, 38.43, 15.11. HRMS (ESI) para $C_{20}H_{22}NO_5S_3$ ($[M+H]^+$): Calculado 452.0655; Observado 452.0653.

Ejemplo 70: ((5-((2'-Etil-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)tiofen-2-il)metanamina



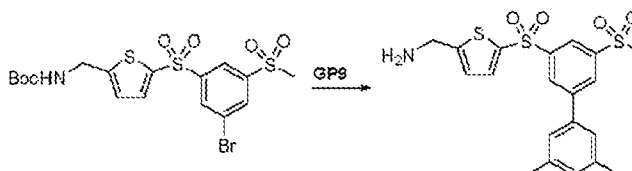
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP9 - a partir de i) ((5-((3-bromo-5-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0.196 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (22.6 mg, 10%), ácido (2-etilfenil)borónico (35.3 mg, 0.235 mmol), Cs_2CO_3 (76.7 mg, 0.235 mmol) y 1,4-dioxano (1.3 mL); 90 °C, 16 h. La cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→60), 76 mg, 72%, espuma color amarillo. ii) HCl 4 M en dioxano (0.7 mL) y 1,4-dioxano (0.7 mL); rt, 16 h. El producto de clorhidrato de amina se basificó con NH_3 2N en MeOH, y se purificó por cromatografía en columna (EtOH/ciclohexano 0→100% luego 100%) para producir una espuma blanca (42 mg, 68%). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.21 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.42 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.30 (td, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.53 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.61 (s, 2H), 1.12 (t, J = 7.6 Hz, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 159.97, 145.25, 144.31, 142.19, 141.50, 138.66, 137.63, 134.95, 132.72, 132.24, 129.87, 129.41, 129.33, 126.37, 124.59, 124.15, 44.53, 41.73, 26.17, 15.73. HRMS (ESI) para $C_{20}H_{22}NO_4S_3$ ($[M+H]^+$): Calculado 436.0705; Observado 436.0727.

Ejemplo 71: ((5-((2',6'-Dimetil-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)tiofen-2-il)metanamina



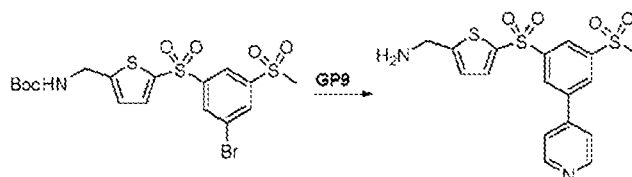
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP9 - a partir de i) ((5-((3-bromo-5-(metilsulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0.196 mmol), Pd(PPh₃)₄ (22.6 mg, 10%), ácido (2,6-dimetilfenil)borónico (35.3 mg, 0.235 mmol), Cs₂CO₃ (76.7 mg, 0.235 mmol) y 1,4-dioxano (1.3 mL); 90 °C, 16 h. La cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→60), 93 mg, 89%, espuma color amarillo. ii) HCl 4 M en dioxano (0.8 mL) y 1,4-dioxano (0.8 mL); rt, 16 h. El producto de clorhidrato de amina se basificó con NH₃ 2N en MeOH, y se purificó por cromatografía en columna. (EtOH/ciclohexano 0→100% luego 100%) para producir un aceite incoloro (44 mg, 58%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.60 (br, 2H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 160.00, 144.72, 144.53, 142.54, 137.83, 135.61, 134.92, 133.15, 132.55, 128.81, 128.12, 124.70, 124.13, 44.54, 41.74, 21.08. HRMS (ESI) para C₂₀H₂₂NO₄S₃ ([M+H]⁺): Calculado 436.0705; Observado 436.0709.

Ejemplo 72: (5-((3',5'-Dimetil-5-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonyl)tiofen-2-il)metanamina



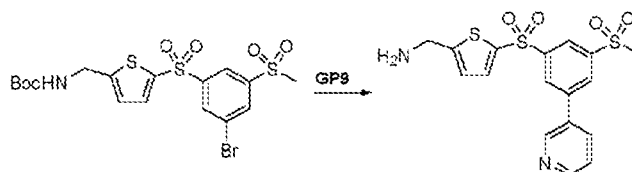
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP9 - a partir de i) ((5-((3-bromo-5-(metilsulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0.196 mmol), Pd(PPh₃)₄ (22.6 mg, 10%), ácido (3,5-dimetilfenil)borónico (35.3 mg, 0.235 mmol), Cs₂CO₃ (76.7 mg, 0.235 mmol) y 1,4-dioxano (1.3 mL); 90 °C, 16 h. La cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→60), 70 mg, 67%, espuma color amarillo. ii) HCl 4 M en dioxano (0.7 mL) y 1,4-dioxano (0.7 mL); rt, 16 h. El producto de clorhidrato de amina se basificó con NH₃ 2N en MeOH, y se purificó por cromatografía en columna. (EtOH/ciclohexano 0→100% luego 100%) para producir un sólido blanco (23 mg, 40%). ¹H RMN (500 MHz, MeOD/CDCl₃) δ 8.41 - 8.35 (m, 2H), 8.30 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.22 (br, 2H), 7.09 (br, 1H), 7.03 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.38 (s, 6H). ¹³C RMN (126 MHz, MeOD/CDCl₃) δ 145.50, 144.81, 143.06, 139.62, 139.57, 137.51, 135.39, 131.47, 130.63, 130.52, 126.17, 125.50, 124.57, 44.43, 40.89, 21.44. HRMS (ESI) para C₂₀H₂₂NO₄S₃ ([M+H]⁺): Calculado 436.0705; Observado 436.0700.

Ejemplo 73: Diclorhidrato de (5-((3-(Metilsulfonyl)-5-(piridin-4-il)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metanamina



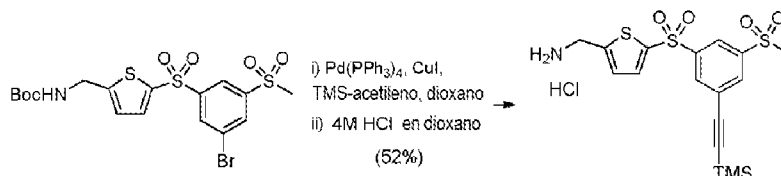
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP9 - a partir de i) ((5-((3-bromo-5-(metilsulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0.196 mmol), Pd(PPh₃)₄ (22.6 mg, 10%), ácido piridin-4-borónico (57.8 mg, 0.470 mmol), Cs₂CO₃ (76.7 mg, 0.235 mmol) y 1,4-dioxano (1.3 mL); 90 °C, 16 h. La cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→100, luego MeOH/DCM 0→15%), 47 mg, 47%, espuma color amarillo. ii) HCl 4 M en dioxano (0.6 mL) y 1,4-dioxano (0.6 mL); rt, 16 h. El producto de clorhidrato de amina se basificó con NH₃ 2N en MeOH, y se purificó por cromatografía en columna. (MeOH/DCM 0→20%) para producir un sólido color amarillo (35 mg, 93%). ¹H RMN (500 MHz, MeOD/CDCl₃) δ 8.72 - 8.69 (m, 2H), 8.55 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.50 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 3H), 7.04 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.23 (s, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, MeOD/CDCl₃) δ 158.47, 150.06, 145.33, 145.14, 143.36, 141.22, 138.23, 135.26, 130.28, 130.21, 126.22, 125.35, 122.13, 43.68, 40.64. HRMS (ESI) para C₁₇H₁₇N₂O₄S₃ ([M+H]⁺): Calculado 409.0345; Observado 409.0340.

Ejemplo 74: Diclorhidrato de (5-((3-(Metilsulfonyl)-5-(piridin-3-il)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metanamina



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP9 - a partir de i) ((5-((3-bromo-5-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0.196 mmol), Pd(PPh₃)₄ (22.6 mg, 10%), ácido piridin-3-borónico (57.8 mg, 0.470 mmol), Cs₂CO₃ (76.7 mg, 0.235 mmol) y 1,4-dioxano (1.3 mL); 90 °C, 16 h. La cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→100, luego MeOH/DCM 0→15%), 47 mg, 47%, aceite color naranja. ii) HCl 4 M en dioxano (0.6 mL) y 1,4-dioxano (0.6 mL); rt, 16 h. El producto de clorhidrato de amina se basificó con NH₃ 2N en MeOH, y se purificó por cromatografía en columna (MeOH/DCM 0→20%) para producir un sólido color amarillo (26 mg, 69%). ¹H RMN (500 MHz, MeOD/CDCl₃) δ 8.88 (m, 1H), 8.64 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.50 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.48 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.17 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.06 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.25 (s, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, MeOD) δ 158.24, 149.38, 147.44, 144.97, 143.40, 140.86, 138.55, 135.73, 135.15, 133.74, 130.29, 130.03, 125.48, 125.10, 124.42, 43.10, 40.38. HRMS (ESI) para C₁₇H₁₇N₂O₄S₃ ([M+H]⁺): Calculado 409.0345; Observado 409.0371.

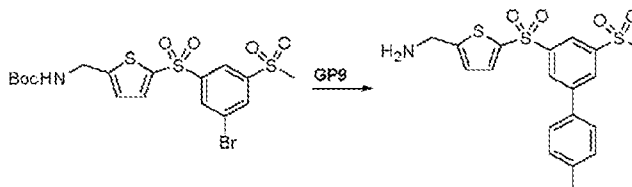
Ejemplo 75: Clorhidrato de (5-((3-(Metilsulfonil)-5-((trimetilsilil)ethynil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metanamina



Una mezcla de ((5-((3-bromo-5-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (170 mg, 0.333 mmol), Pd(PPh₃)₄ (38.5 mg, 10%), CuI (12.7 mg, 20%), trimetilsililacetileno (70.6 µL, 0.500 mmol), Et₃N (0.5 mL) y 1,4-dioxano (0.5 mL) se desgasificó con argón y luego se agitó a rt durante 16 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→60%) para producir ((5-((3-(metilsulfonil)-5-((trimetilsilil)etynil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo como un aceite color marrón (121 mg, 69%).

Una mezcla de ((5-((3-(metilsulfonil)-5-((trimetilsilil)etynil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (121 mg, 0.230 mmol) en DCM (1.0 mL) y HCl 4 M en dioxano (1.0 mL) se agitó a rt durante 16 h. Se añadió ciclohexano (20 mL) para precipitar el producto sólido. La mezcla se filtró, el sólido se lavó con EtOAc y se secó al vacío para producir el compuesto del título, que no requirió de purificación adicional (polvo blanco; 80 mg, 75%). ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 8.42 (H, 1H), 8.29 - 8.21 (m, 2H), 7.88 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 0.28 (s, 9H). ¹³C RMN (126 MHz, MeOD) δ 146.34, 145.18, 144.58, 143.96, 136.34, 136.15, 135.52, 131.87, 127.82, 126.41, 101.83, 54.75, 43.85, 38.40. HRMS (ESI) para C₁₇H₂₂NO₄S₃Si ([M+H]⁺): Calculado 428.0475; Observado 428.0477.

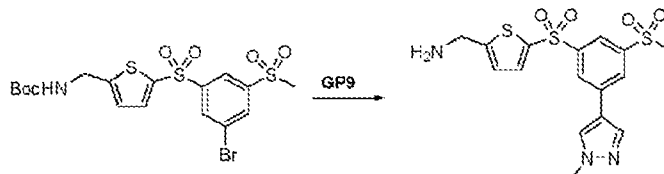
Ejemplo 76: (5-((4'-Metil-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)tiofen-2-il)metanamina



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP9 - a partir de i) ((5-((3-bromo-5-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0.196 mmol), Pd(PPh₃)₄ (22.6 mg, 10%), ácido *p*-tolilborónico (32.0 mg, 0.235 mmol), Cs₂CO₃ (76.7 mg, 0.235 mmol) y 1,4-dioxano (1.3 mL); 90 °C, 16 h. La cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→60), 108 mg, cuant., aceite color amarillo. ii) HCl 4 M en dioxano (1.0 mL) y 1,4-dioxano (1.0 mL); rt, 3 h. El producto de clorhidrato de amina se basificó con NH₃ 2N en MeOH y se purificó mediante cromatografía (acetona/DCM 0→40%) para producir una espuma de color amarillo claro (20 mg, 24%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.45 - 8.39 (m, 2H), 8.30 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.61 (s, 2H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 144.95, 144.56, 142.77, 139.79, 138.73, 134.92,

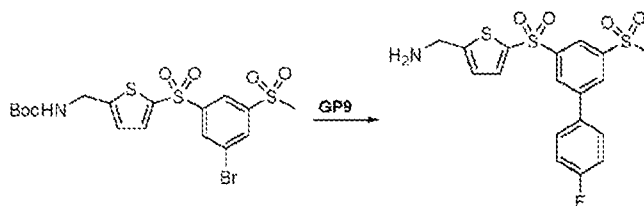
134.43, 130.27, 130.15, 129.73, 127.25, 124.34, 124.16, 44.59, 41.71, 21.36. HRMS (ESI) para $C_{19}H_{20}NO_4S_3$ ($[M+H]^+$): Calculado 422.0549; Observado 422.0551.

Ejemplo 77: (5-((3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metanamina



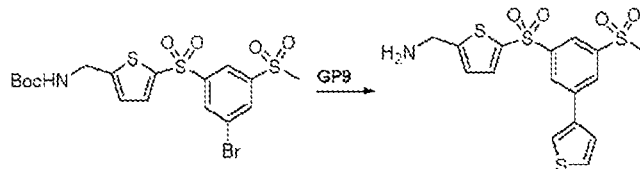
- El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP9 - a partir de i) ((5-((3-bromo-5-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0.196 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (22.6 mg, 10%), pinacol éster del ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico (48.9 mg, 0.235 mmol), CS_2CO_3 (76.7 mg, 0.235 mmol) y 1,4-dioxano (1.3 mL); 90 °C, 16 h. La cromatografía (EtOAc/DCM 0→100%), goma de color amarillo claro; ii) 4M HCl en dioxano (1.0 mL) y DCM (1.0 mL); rt, 3 h. La mezcla de reacción se centrifugó durante 10 min a 3000 RPM y se decantó el líquido sobrenadante. La sal de clorhidrato de amina se basificó con NH_3 2N en MeOH, y se purificó mediante cromatografía (MeOH/DCM 0→25%) para producir el compuesto del título como un sólido color amarillo claro (57 mg, 71% en 2 pasos). 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 /Cloroformo- d) δ 8.29 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.27 - 8.22 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.18 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, Metanol- d_4 /Cloroformo- d) δ 157.51, 145.17, 143.55, 139.75, 137.56, 137.06, 135.61, 129.87, 128.63, 128.57, 126.43, 123.50, 120.52, 44.25, 41.01, 39.31. HRMS (ESI) para $C_{16}H_{18}N_3O_4S_3$ ($[M+H]^+$): Calculado 412.0454; Observado 412.0444.

Ejemplo 78: (5-((4'-Fluoro-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)tiofen-2-il)metanamina



- El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP9 - a partir de i) ((5-((3-bromo-5-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0.196 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (22.6 mg, 10%), 4-fluoroácido fenilborónico (32.9 mg, 0.235 mmol), CS_2CO_3 (76.7 mg, 0.235 mmol) y 1,4-dioxano (1.3 mL); 90 °C, 16 h. La cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→60%), goma color marrón claro; ii) 4M HCl en dioxano (1.0 mL) y DCM (1.0 mL); rt, 3 h. La mezcla de reacción se centrifugó durante 10 min a 3000 RPM y se decantó el líquido sobrenadante. La sal de clorhidrato de amina se basificó con NH_3 2N en MeOH, y se purificó mediante cromatografía (EtOH/Ciclohexano 0→100%) para producir el compuesto del título como un sólido color amarillo claro (68 mg, 82% en 2 pasos). 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 (dt, J = 6.4, 1.7 Hz, 2H), 8.37 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 3H), 4.28 (s, 2H), 3.45 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO) δ 162.95 (d, J = 248 Hz), 146.40, 143.35, 143.29, 142.59, 140.78, 135.35, 130.87, 130.46, 129.94, 129.87, 129.25, 123.48, 116.23 (d, J = 21.4 Hz), 43.03, 36.67. HRMS (ESI) para $C_{18}H_{17}FNO_4S_3$ ($[M+H]^+$): Calculado 426.0298; Observado 426.0289.

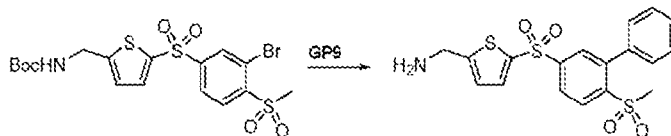
Ejemplo 79: (5-((3-(Metilsulfonil)-5-(tiofen-3-il)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metanamina



- El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP9 - a partir de i) ((5-((3-bromo-5-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0.196 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (22.6 mg, 10%), ácido tiofen-3-ilborónico (30.1 mg, 0.235 mmol), CS_2CO_3 (76.7 mg, 0.235 mmol) y 1,4-dioxano (1.3 mL); 90 °C, 16 h. La cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→50%), goma color marrón claro; ii) 4M HCl en dioxano (1.0 mL) y DCM (1.0 mL); rt, 3 h. La mezcla de reacción se centrifugó durante 10 min a 3000 RPM y se decantó el líquido sobrenadante. La sal de clorhidrato de amina se basificó con NH_3 2N en MeOH, y se purificó mediante cromatografía (EtOH/Ciclohexano 0→100%) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (54 mg, 67% en 2 pasos). 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (dt, J = 5.5, 1.7 Hz, 2H), 8.37 (dd, J = 2.9, 1.5 Hz, 1H), 8.25 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J

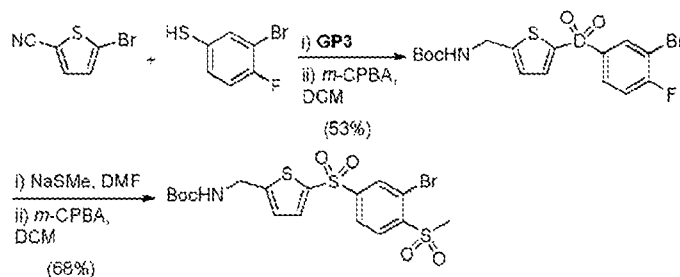
= 5.1, 2.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.43 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO) δ 143.61, 143.30, 138.41, 137.85, 135.44, 129.30, 128.61, 128.28, 126.41, 125.17, 122.67, 42.98, 38.07. HRMS (ESI) para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{S}_4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): Calculado 413.9957; Observado 413.9934.

Ejemplo 80: (5-((6-(Metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)tiofen-2-il)metanamina



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP9 - a partir de i) ((5-((3-bromo-4-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (150 mg, 0.294 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (34.0 mg, 10%), ácido fenilborónico (43.1 mg, 0.353 mmol), Cs_2CO_3 (115 mg, 0.353 mmol) y 1,4-dioxano (2.0 mL); 90 °C, 16 h. La cromatografía (EtOAc/DCM 0→100%), espuma blanca, 169 mg; ii) 4M HCl en dioxano (1.0 mL) y DCM (1.0 mL); rt, 3 h. La mezcla de reacción se centrifugó durante 10 min a 3000 RPM y se decantó el líquido sobrenadante. La sal de clorhidrato de amina se trató con 7N NH_3 en MeOH. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOH/ciclohexano 0→100%) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (66 mg, 55% en 2 pasos). ^1H RMN (500 MHz, Cloroformo- d) δ 8.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 5H), 6.93 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.63 (s, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, Cloroformo- d) δ 160.04, 146.65, 143.39, 142.92, 138.54, 136.79, 134.97, 131.05, 130.11, 129.70, 129.38, 128.43, 126.64, 124.12, 43.13, 41.67. HRMS (ESI) para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{S}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): Calculado 408.0392; Observado 408.0373.

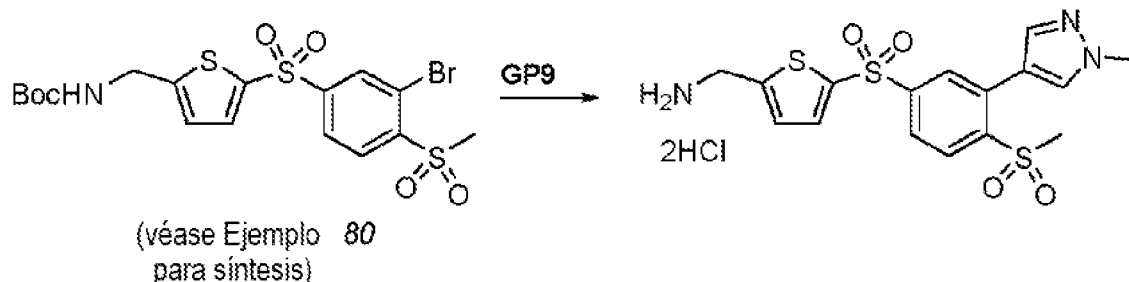
((5-((3-bromo-4-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



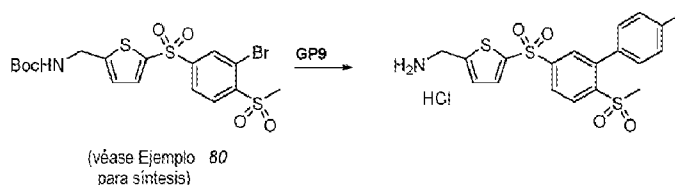
((5-((3-bromo-4-fluorofenil)tio)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP3 - a partir de i) 5-bromotiofen-2-carbonitrilo (0.544 g, 2.90 mmol), 3-bromo-4-fluorobencenotiol (0.5 g, 2.42 mmol), K_2CO_3 (0.394 g, 2.90 mmol) y DMF (8.0 mL); 90 °C, 16 h. La cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→20%), aceite color naranja, 960 mg. ii) BH_3 (1.0 M en THF; 6.1 mL, 6.1 mmol), THF (6.1 mL); rt, 1 h. iii) Boc O (1.05 mL, 4.59 mmol), Et_3N (1.28 mL, 9.17 mmol), DCM (10.2 mL); rt, 16 h. Utilizado inmediatamente en la transformación posterior.

m -CPBA (77%; 1.68 g, 7.49 mmol) se añadió en pequeñas porciones a una solución de ((5-((3-bromo-4-fluorofenil)tio)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo crudo en DCM (20 mL). La mezcla se agitó a rt durante 16 h y luego se diluyó con EtOAc (60 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 sat. (3×50 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→60%) para producir ((5-((3-bromo-4-fluorofenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo como un sólido color amarillo (658 mg, 53% durante 4 pasos). ^1H RMN (500 MHz, Cloroformo- d) δ 8.18 (dd, J = 6.2, 2.3 Hz, 1H), 7.92 (ddd, J = 8.6, 4.4, 2.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.7, 7.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.03 (br, 1H), 4.47 (br, 2H), 1.46 (s, 9H).

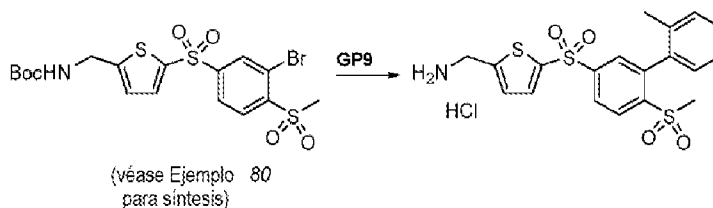
NaSMe (111 mg, 1.59 mmol) se añadió a una solución de ((5-((3-bromo-4-fluorofenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (650 mg, 1.44 mmol) en DMF (7.2 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. Después de dilución con EtOAc (30 mL), la solución se lavó con H_2O (3×30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo sulfide se disolvió en DCM (9.6 mL). Se añadió m -CPBA (77%; 745 mg, 3.32 mmol) en porciones pequeñas. La mezcla se agitó a rt durante 16 h y luego se diluyó con EtOAc (30 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 sat. (3×30 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→80%) para producir ((5-((3-bromo-4-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo como una espuma blanca (461 mg, 68% en 2 pasos). ^1H RMN (500 MHz, Cloroformo- d) δ 8.38 - 8.28 (m, 2H), 8.07 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.98 (dt, J = 4.0, 1.0 Hz, 1H), 5.06 (br, 1H), 4.49 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

Ejemplo 81: Diclorhidrato de (5-((3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metanamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP9 - a partir de i) ((5-((3-bromo-4-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (150 mg, 0.294 mmol), Pd(PPh₃)₄ (34.0 mg, 10%), pinacol éster del ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico (73.0 mg, 0.353 mmol), Cs₂CO₃ (115 mg, 0.353 mmol) y 1,4-dioxano (2.0 mL); 90 °C, 16 h. La cromatografía (EtOAc/DCM 0→100%), espuma blanca, 169 mg; ii) 4M HCl en dioxano (1.5 mL) y DCM (1.5 mL); rt, 3 h. La mezcla de reacción se centrifugó durante 10 min a 3000 RPM y se decantó el líquido sobrenadante. La sal de clorhidrato de amina se lavó con más EtOAc y se secó al vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanco (111 mg, 92% en 2 pasos). ¹H RMN (500 MHz, D₂O) δ 8.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.33 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.96 (s, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, D₂O) δ 144.87, 144.70, 142.07, 140.32, 139.70, 135.77, 134.00, 132.82, 131.38, 130.83, 130.08, 126.31, 116.55, 41.49, 38.31, 37.18. HRMS (ESI) para C₁₆H₁₈N₃O₄S₃ ([M+H]⁺): Calculado 412.0454; Observado 412.0441.

Ejemplo 82: Clorhidrato de (5-((4'-Metil-6-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)tiofen-2-il)metanamina

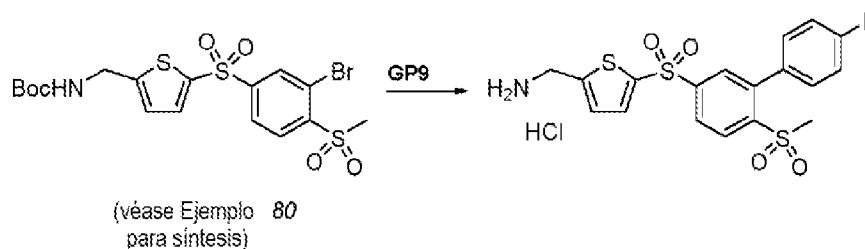
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP9 - a partir de i) ((5-((3-bromo-4-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (150 mg, 0.294 mmol), Pd(PPh₃)₄ (34.0 mg, 10%), ácido p-tolil borónico (48.0 mg, 0.353 mmol), Cs₂CO₃ (115 mg, 0.353 mmol) y 1,4-dioxano (2.0 mL); 90 °C, 16 h. La cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→65%), espuma blanca, 116 mg; ii) 4M HCl en dioxano (1.5 mL) y DCM (1.5 mL); rt, 3 h. La mezcla de reacción se centrifugó durante 10 min a 3000 RPM y se decantó el líquido sobrenadante. Los sólidos se secaron bajo vacío para producir el compuesto del título como un sólido color beige (83 mg, 62% en 2 pasos). ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 5H), 4.40 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, Metanol-d₄) δ 147.19, 146.22, 145.42, 144.67, 144.26, 140.58, 136.19, 135.38, 132.20, 131.88, 131.02, 130.91, 129.93, 127.80, 43.41, 38.43, 21.31. HRMS (ESI) para C₁₉H₂₀NO₄S₃ ([M+H]⁺): Calculado 422.0549; Observado 422.0529.

Ejemplo 83: Clorhidrato de (5-((2'-Metil-6-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)tiofen-2-il)metanamina

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP9 - a partir de i) ((5-((3-bromo-4-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (150 mg, 0.294 mmol), Pd(PPh₃)₄ (34.0 mg, 10%), ácido o-tolil borónico (48.0 mg, 0.353 mmol), Cs₂CO₃ (115 mg, 0.353 mmol) y 1,4-dioxano (2.0 mL); 90 °C, 16 h. La cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→65%), sólido color beige, 118 mg; ii) 4M HCl en dioxano (1.5 mL) y DCM (1.5 mL); rt, 3 h. La mezcla de reacción se centrifugó durante 10 min a 3000 RPM y se decantó el líquido sobrenadante. Los sólidos se secaron bajo vacío para producir el compuesto del título como un sólido

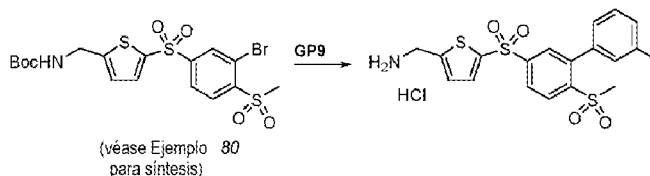
color beige (78 mg, 58% en 2 pasos). ^1H RMN (500 MHz, Óxido de deuterio) δ 8.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.92 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, D_2O) δ 144.90, 144.82, 142.64, 142.21, 140.40, 136.71, 135.84, 135.76, 130.87, 130.67, 130.51, 130.13, 129.46, 129.25, 127.10, 125.28, 43.25, 37.17, 19.44. ^{13}C RMN (126 MHz, D_2O) δ 144.90, 144.82, 142.64, 142.21, 140.40, 136.71, 135.84, 135.76, 130.87, 130.67, 130.51, 130.13, 129.46, 129.25, 127.10, 125.28, 43.25, 37.17, 19.44. HRMS (ESI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{S}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): Calculado 422.0549; Observado 422.0519.

Ejemplo 84: Clorhidrato de (5-((4'-Fluoro-6-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonyl)tiofen-2-il)metanamina



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP9 - a partir de i) ((5-((3-bromo-4-(metilsulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (150 mg, 0.294 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (34.0 mg, 10%), 4-fluoroborónico (49.4 mg, 0.353 mmol), Cs_2CO_3 (115 mg, 0.353 mmol) y 1,4-dioxano (2.0 mL); 90 °C, 16 h. La cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→65%), espuma blanca, 110 mg; ii) 4M HCl en dioxano (1.5 mL) y DCM (1.5 mL); rt, 3 h. La mezcla de reacción se centrifugó durante 10 min a 3000 RPM y se decantó el líquido sobrenadante. Los sólidos se secaron bajo vacío para producir el compuesto del título como un sólido color beige (85 mg, 63% en 2 pasos). ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) δ 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.51 7.45 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 4.40 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, MeOD) δ 164.62 (d, J = 248.5 Hz), 147.31, 146.28, 145.41, 144.17, 143.63, 136.27, 134.40 (d, J = 3.4 Hz), 134.39, 133.30 (d, J = 8.5 Hz), 133.28, 132.26, 131.90, 131.24, 128.26, 116.23, 116.14 (d, J = 22.1 Hz), 43.74, 38.43.

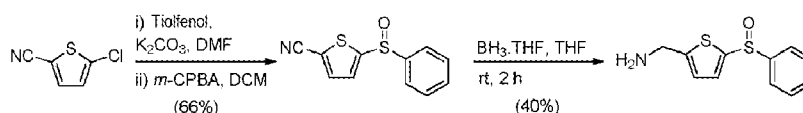
Ejemplo Clorhidrato de 85: (5-((3'-Metil-6-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonyl)tiofen-2-il)metanamina



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP9 - a partir de i) ((5-((3-bromo-4-(metilsulfonyl)fenil)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (150 mg, 0.294 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (34.0 mg, 10%), ácido *m*-tolil borónico (48.0 mg, 0.353 mmol), Cs_2CO_3 (115 mg, 0.353 mmol) y 1,4-dioxano (2.0 mL); 90 °C, 16 h. La cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→65%), goma color marrón claro, 27 mg; ii) 4M HCl en dioxano (1.5 mL) y DCM (1.5 mL); rt, 3 h. La mezcla de reacción se centrifugó durante 10 min a 3000 RPM y se decantó el líquido sobrenadante. Los sólidos se secaron bajo vacío para producir el compuesto del título como un sólido color beige (18 mg, 13% en 2 pasos). ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 /Cloroformo- d) δ 8.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, Metanol- d_4 /Cloroformo- d) δ 146.19, 144.93, 144.26, 143.91, 143.10, 138.75, 137.03, 135.44, 131.54, 131.31, 131.01, 130.57, 130.21, 128.72, 127.44, 127.18, 43.41, 37.99, 21.51. HRMS (ESI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{S}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): Calculado 422.0549; Observado 422.0543.

Compuestos distintos de 5-sulfonyl-AMT

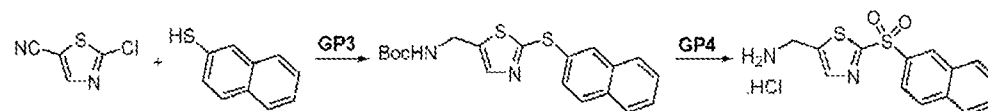
Ejemplo 86: (5-(Penilsulfinil)tiofen-2-il)metanamina



Una mezcla de 5-clorotiofen-2-carbonitrilo (95 μ L, 0.901 mmol), K_2CO_3 (250 mg, 1.80 mmol) y tiofenol (102 μ L, 0.991 mmol) en DMF (3.0 mL) se agitó a 120 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta rt, se añadió EtOAc (15 mL). La fase orgánica se lavó con 1:1 H_2O /salmuera (3 $\times$ 15 mL), se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0 $\rightarrow$ 15%) para producir 5-(feniltio)tiofen-2-carbonitrilo como un aceite color amarillo (150 mg, 77%). *m*-CPBA (77%; 143 mg, 0.636 mmol) se añadió en pequeñas porciones a una solución de 5-(feniltio)tiofen-2-carbonitrilo (138 mg, 0.636 mmol) en DCM (3 mL) y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. Se añadió DCM (10 mL). La fase orgánica se lavó con NaOH 1 M (10 mL), se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0 $\rightarrow$ 20%) para producir 5-(fenilsulfenil)tiofen-2-carbonitrilo como un aceite incoloro (127 mg, 86%). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.60 - 7.50 (m, 4H), 7.44 (d, J = 4.0 Hz, 1H).

Una mezcla de BH_3 .THF (1.0M en THF; 1.70 mL, 1.70 mmol), 5-(fenilsulfenil)tiofen-2-carbonitrilo (132 mg, 0.568 mmol) y THF (2.8 mL) se agitó a rt durante 2 h. Se añadió cuidadosamente MeOH para inactivar la reacción. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (MeOH/DCM 0 $\rightarrow$ 20%) para producir el compuesto del título como un aceite color amarillo (53 mg, 40%). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.54 - 7.43 (m, 4H), 6.86 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 1.80 (s, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 156.03, 145.85, 145.18, 132.03, 131.13, 129.26, 124.42, 123.46, 41.74. HRMS (ESI) para $C_{11}H_{12}NOS_2$ ($[M+H]^+$): Calculado 238.0355; Observado 238.0378.

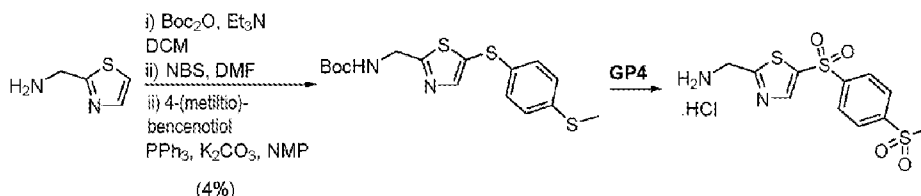
Ejemplo 87: Clorhidrato de 2-(naftalen-2-iltio)tiazol-5-il)metanamina



((2-(naftalen-2-iltio)tiazol-5-il)metil)carbamato de terc-butilo se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP3 - a partir de i) 2-clorotiazole-5-carbonitrilo (580 mg, 4 mmol), 2-tionaphthol (640 mg, 4 mmol), K_2CO_3 (800 mg, 5.8 mmol) y DMF (10 mL); 60 °C, 24 h. La cromatografía (DCM/ciclohexano 0 $\rightarrow$ 100%) 400 mg, 37%. ii) 2-(naftalen-2-iltio)tiazole-5-carbonitrilo (400 mg, 1.5 mmol), BH_3 (1.0 M en THF; 5 mL, 5 mmol), THF (20 mL); rt, 18 h. La cromatografía (EtOAc/DCM 0 $\rightarrow$ 100%) 120 mg, 26% iii) 2-(naftalen-2-iltio)tiazol-5-il)metanamina (120 mg, 0.4 mmol), BoczO (109 mg, 0.5 mmol), Et_3N (70 μ L, 0.5 mmol), THF (5 mL); rt, 18 h. La cromatografía (EtOAc/DCM 0 $\rightarrow$ 50%) para producir ((2-(naftalen-2-iltio)tiazol-5-il)metil)carbamato de terc-butilo (110 mg, 74%). 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.72 (ddd, J = 8.0, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H).

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) ((2-(naftalen-2-iltio)tiazol-5-il)metil)carbamato de terc-butilo (110 mg, 0.3 mmol), *m*-CPBA (77%; 340 mg, 1.2 mmol), DCM (5.0 mL); temperatura ambiente, 3 h; 105 mg (87%). ii) ((2-(naftalen-2-ilsulfenil)tiazol-5-il)metil)carbamato de terc-butilo (105 mg, 0.26 mmol), HCl 4 M en dioxano (2.0 mL), dioxano (5 mL); rt, 16 h. El precipitado blanco se filtró, se lavó con excess dioxano y se secó al vacío para producir el clorhidrato de amina deseado como un sólido blanco (33 mg, 42%). 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 3H), 8.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 4.39 (s, 2H). HRMS calculado para $C_{14}H_{13}N_2O_2S_2$ ($[M+H]^+$) 305.0413; enontrado 305.0471.

Ejemplo 88: Clorhidrato de (5-(4-(Metilsulfonil)fenilsulfenil)tiazol-2-il)metanamina

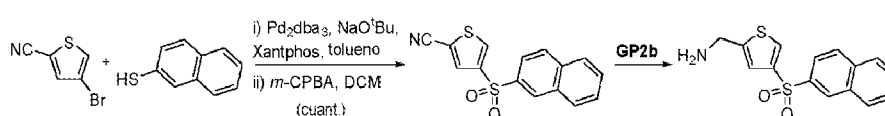


BoczO (2.86 g, 13.3 mmol) se añadió a una solución de tiazol-2-ilmetanamina (1.0 g, 8.76 mmol) y Et_3N (1.22 mL, 8.76 mmol) en DCM (50 mL). La mezcla se agitó a rt durante 3 h y luego se lavó con NH_4Cl sat. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0 $\rightarrow$ 30%) para producir (tiazol-2-ilmetil)carbamato de terc-butilo como un aceite color amarillo (1.9 g, cuant.). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (s, 1H), 5.40 (br. s., 1H), 4.55 (br. s., 2H), 1.47 (s, 9H).

Una mezcla de (tiazol-2-ilmetil)carbamato de terc-butilo (1.9 g, 8.88 mmol), NBS (2.05 g, 11.5 mmol) y DMF (10 mL) se agitó a 50 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta rt, se añadió NH₄Cl sat. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 ×). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→20%) para producir ((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (1.31 g, 50%). Este se disolvió en NMP (6.0 mL), seguido por la adición de K₂CO₃ (619 mg, 4.49 mmol), PPh₃ (235 mg, 0.896 mmol) y 4-(metiltio)benzenotiol (700 mg, 4.48 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta rt, se añadió H₂O. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 ×). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ sat y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→40%) para producir terc-butil-((5-((4-(metiltio)fenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato (132 mg, 8%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (s, 1H), 7.18 - 7.24 (m, 2H), 7.13 - 7.18 (m, 2H), 5.42 (br. s., 1H), 4.58 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.45 (s, 9H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 179.5, 168.4, 155.8, 145.6, 144.3, 142.3, 132.6, 128.8, 128.5, 80.5, 44.3, 41.9, 28.2. HRMS calculado para C₁₆H₂₀N₂O₄S₃ [M+H]⁺ 401.0658; enontrado 401.0690

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) terc-butil-((5-((4-(metiltio)fenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato (132 mg, 0.359 mmol), m-CPBA (77%; 314 mg, 1.40 mmol), DCM (10 mL); rt, 12 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→40%). ii) HCl 4 M en dioxano (1.0 mL); rt, 16 h. La mezcla se centrifugó y se descartó el líquido sobrenadante y el sólido se lavó con exceso de Et₂O y se secó al vacío para producir el clorhidrato de amina como un sólido blanco (1.35 mg, 1.5% durante dos pasos). ¹H RMN (500 MHz, D₂O) δ 8.47 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.18 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.26 (s, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, D₂O) δ 170.1, 162.1, 148.9, 144.6, 144.4, 138.3, 128.9, 128.7, 42.9, 39.8. HRMS calculado para C₁₁H₁₂N₂O₄S₃ [M+H]⁺ 333.0032; enontrado 333.0026.

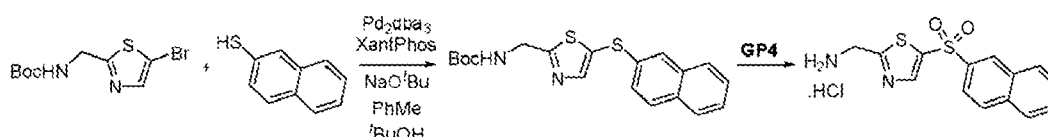
Ejemplo 89: (4-(Naftalen-2-ilsulfonil)tiofen-2-il)metanamina



XantPhos (154 mg, 10%) se añadió a una mezcla de 4-bromotiofen-2-carbonitrilo (0.5 g, 2.66 mmol), NaOtBu (306 mg, 3.18 mmol), naftalen-2-tiol (511 mg, 3.19 mmol), Pd₂dba₃ (244 mg, 10%) y tolueno (13.3 mL). La mezcla fue completamente desgasificada con argón, y se agitó a 105 °C durante 24 h. Después de enfriar hasta rt, la mezcla se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (50 mL). La fase orgánica se lavó con 1:1 H₂O/salmuera (80 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→5%) para producir el intermedio 4-(naftalen-2-iltio)tiofen-2-carbonitrilo. Este se disolvió en DCM (17.7 mL) y m-CPBA (70-75%; 1.90 g, ~7.98 mmol) se añadió en porciones. La mezcla se dejó agitar a rt durante 2 h. Se añadió EtOAc (40 mL) y la fase orgánica se lavó con sat NaHCO₃ (3 × 40 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→70%) para producir 4-(naftalen-2-ilsulfonil)tiofen-2-carbonitrilo como un sólido blanco (509 mg, 64%).

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP2b - a partir de BH₃ (1.0 M en THF; 5.0 mL, 5.0 mmol), 4-(naftalen-2-ilsulfonil)tiofen-2-carbonitrilo (501 mg, 1.68 mmol) y THF (5.0 mL); 2 h, rt. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOH/ciclohexano 5→100%) para producir un sólido color naranja claro (256 mg, 51%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.00 - 7.91 (m, 2H), 7.90 - 7.84 (m, 2H), 7.67 - 7.54 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 1.71 (s, 2H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 151.36, 141.20, 138.42, 135.07, 132.24, 130.33, 129.71, 129.44, 129.20, 128.89, 127.99, 127.70, 122.56, 121.52, 41.27. HRMS (ESI) para C₁₅H₁₄NO₂S₂ ([M+H]⁺): Calculado 304.0460; Observado 304.0444.

Ejemplo 90: Clorhidrato de (5-(Naftalen-2-ilsulfonil)tiazol-2-il)metanamina

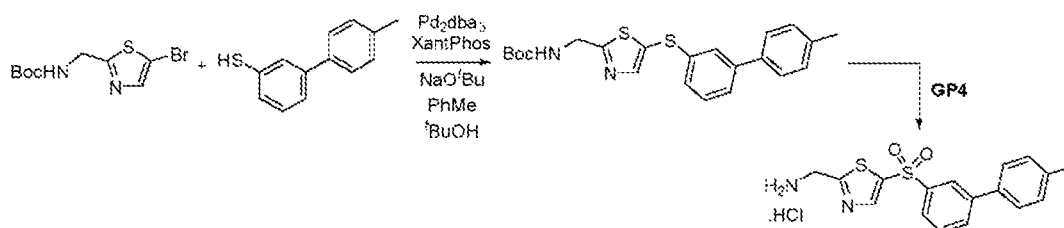


Una solución de terc-Butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (300 mg, 1.02 mmol) y naftalen-2-tiol (180 mg, 1.13 mmol) en tolueno:tBuOH (5:1, 4.2 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Pd₂dba₃ (47 mg, 10 mol% Pd), XantPhos (118 mg, 20 mol%) y terc-butoxido de sodio (118 mg, 1.23 mmol) se añadieron luego con agitación, y la solución se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos adicionales antes de sellar el matraz y calentar hasta 110 °C, con agitación durante 18 horas. La mezcla de reacción luego se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía

(EtOAc/ciclohexano 10→60%) para producir el intermedio terc-butil-((5-(naftalen-2-iltio)tiazol-2-il)metil)carbamato.

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) terc-butil-((5-(naftalen-2-iltio)tiazol-2-il)metil)carbamato (200 mg, 0.537 mmol), *m*-CPBA (77%; 300 mg, 1.34 mmol), DCM (4 mL); rt, 18 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→60%). ii) HCl 4 M en dioxano (1.6 mL); rt, 4 h. La mezcla se diluyó con Et₂O y el precipitado se recogió mediante filtración, lavado con exceso de Et₂O, y se secó al vacío para producir el clorhidrato de amina como un sólido blanco (106 mg, 31% durante tres pasos). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 8.79 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, ArH), 8.72 (br s, 3H, NH₃⁺), 8.65 (s, 1H, Tiazol-H), 8.27 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, ArH), 8.21 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, ArH), 8.09 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, ArH), 8.00 (dd, 1H, *J* = 8.7, 2.0 Hz, ArH), 7.78 (ddd, 1H, *J* = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, ArH), 7.73 (ddd, 1H, *J* = 8.1, 6.9, 1.3 Hz, ArH), 4.46 (s, 2H, CH₂) ppm; ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 170.3, 147.4, 140.2, 137.6, 134.9, 131.8, 130.4, 130.0, 129.7, 128.8, 128.2, 128.0, 121.8, 39.7 ppm; HRMS (ESI) *m/z* 305.0402 enontrado (M+H)⁺, 305.0413 calculado para C₁₄H₁₃N₂S₂O₂.

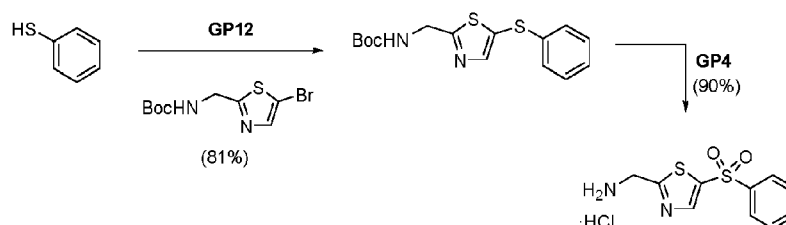
Ejemplo 91: Clorhidrato de (5-((4'-Metil-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)tiazol-2-il)metanamina



Una solución de terc-Butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (183 mg, 0.624 mmol) y 4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-tiol (125 mg, 0.624 mmol) en tolueno:*t*BuOH (5:1, 4.8 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Pd₂dba₃ (29 mg, 10 mol% Pd), XantPhos (72 mg, 20 mol%) y terc-butoxido de sodio (72 mg, 0.749 mmol) se añadieron luego con agitación, y la solución se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos adicionales antes de sellar el matraz y calentar hasta 110 °C, con agitación durante 18 horas. La mezcla de reacción luego se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/ciclohexano 10→60%) para producir el intermedio terc-butil-((5-((4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato.

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) terc-butil-((5-((4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato (230 mg, 0.557 mmol), *m*-CPBA (77%; 312 mg, 1.39 mmol), DCM (6 mL); rt, 18 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 10→70%). ii) HCl 4 M en dioxano (1.7 mL); rt, 4 h. La mezcla se diluyó con Et₂O y el precipitado se recogió mediante filtración, lavado con exceso de Et₂O, y se secó al vacío para producir el clorhidrato de amina como un sólido blanco (104 mg, 53% durante tres pasos). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 8.82 (br s, 3H, NH₃⁺), 8.69 (s, 1H, Tiazol-H), 8.20 (t, 1H, *J* = 1.7 Hz, ArH), 8.04 (ddd, 1H, *J* = 7.8, 1.7, 1.0 Hz, ArH), 8.00 (ddd, 1H, *J* = 7.9, 1.8, 1.0 Hz, ArH), 7.76 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz, ArH), 7.64 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, ArH), 7.33 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, ArH), 4.47 (s, 2H, CH₂N), 2.36 (s, 3H, CH₃) ppm; ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 170.3, 147.7, 141.9, 141.5, 140.0, 138.2, 135.1, 132.4, 130.8, 129.8, 126.9, 125.7, 124.4, 39.7, 20.7 ppm; HRMS (ESI) *m/z* 345.0724 enontrado (M+H)⁺, 345.0726 calculado para C₁₇H₁₇N₂S₂O₂.

Ejemplo 92: Clorhidrato de (5-(Fenilsulfonil)tiazol-2-il)metanamina

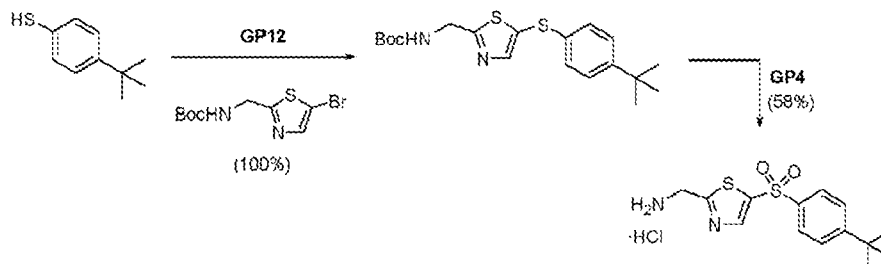


Terc-Butil-((5-(feniltio)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (275 mg, 0.938 mmol), benzenotiol (0.11 mL, 1.03 mmol), Pd₂(dba)₃ (43 mg, 10 mol%Pd), Xantphos (109 mg, 20 mol%), NaO^tBu (108 mg, 1.126 mmol), tolueno/*t*BuOH (5:1, 3.0 mL); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (5→60% EtOAc en hexano) produjo un sólido color amarillo (246 mg, 81%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.79 (s, 1H), 7.31-7.20 (m, 5H), 5.31 (br s, 1H), 4.61 (d, 2H, *J* = 5.8 Hz), 1.47 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 323 (M+H)⁺.

El Ejemplo 92 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) terc-butil-((5-(feniltio)tiazol-2-il)metil)carbamato (220 mg, 0.68 mmol), *m*-CPBA (77%; 382 mg, 1.7 mmol), DCM (5.5 mL); rt,

18 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 10→70%). ii) HCl 4 M en dioxano (2.25 mL); rt, 4 h. La mezcla se diluyó con Et₂O y el precipitado se recogió mediante filtración, lavado con exceso de Et₂O, y se secó al vacío para producir el clorhidrato de amina como un sólido blanco (132 mg, 90% durante dos pasos). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 8.78 (br s, 3H), 8.60 (s, 1H), 8.04 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz), 7.78 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.69 (a, 2H, *J* = 7.7 Hz), 4.47 (s, 2H). ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 170.2, 147.4, 140.7, 140.1, 134.6, 130.1, 127.1, 39.7. HRMS (ESI) *m/z* 255.0255 enontrado (M+H)⁺, 255.0256 calculado para C₁₀H₁₁N₂S₂O₂.

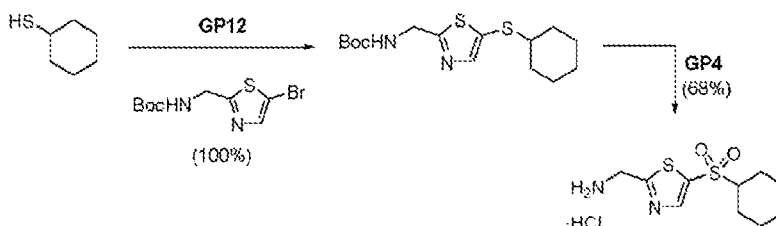
Ejemplo 93: (5-((4-(tert-Butil)fenil)sulfonyl)tiazol-2-il)metanamina



Terc-Butil-((5-((4-(tert-butil)fenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (235 mg, 0.80 mmol), 4-(tert-butil)bencenotiol (0.152 mL, 0.88 mmol), Pd₂(dba)₃ (37 mg, 10 mol%Pd), Xantphos (93 mg, 20 mol%), NaO^tBu (92 mg, 0.96 mmol), tolueno/^tBuOH (5:1, 4.8 mL); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (0→50% EtOAc en hexano) produjo un sólido color amarillo (303 mg, 100%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.76 (s, 1H), 7.31 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.22 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 5.31 (s, 1H), 4.59 (d, 2H, *J* = 5.7 Hz), 1.47 (s, 9H), 1.30 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 379.1497 enontrado (M+H)⁺, C₁₉H₂₆N₂S₂O₂.

El Ejemplo 93 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) terc-butil-((5-((4-(tert-butil)fenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato (290 mg, 0.766 mmol), *m*-CPBA (77%; 429 mg, 1.91 mmol), DCM (6 mL); rt, 18 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 0→50%). ii) HCl 4 M en dioxano (3.0 mL); rt, 4 h. La mezcla se diluyó con Et₂O y el precipitado se recogió mediante filtración, lavado con exceso de Et₂O, y se secó al vacío para producir el clorhidrato de amina como un sólido blanco (152 mg, 58% durante dos pasos). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 8.82 (s, 3H), 8.57 (s, 1H), 7.95 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.70 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 4.47 (s, 2H), 1.29 (s, 9H). ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 170.0, 157.8, 147.1, 140.5, 137.8, 127.1, 127.0, 39.7, 35.1, 30.6. HRMS (ESI) *m/z* 311.0878 enontrado (M+H)⁺, 311.0882 calculado para C₁₄H₁₉N₂S₂O₂.

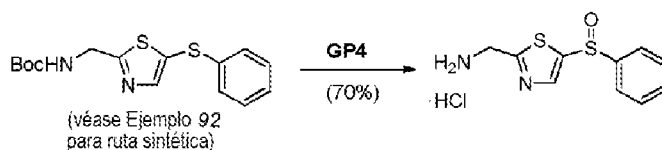
Ejemplo 94: Clorhidrato de (5-(Ciclohexilsulfonyl)tiazol-2-il)metanamina



Terc-Butil-((5-(ciclohexiltio)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (220 mg, 0.75 mmol), ciclohexanotiol (0.1 mL, 0.825 mmol), Pd₂(dba)₃ (35 mg, 10 mol%Pd), Xantphos (87 mg, 20 mol%), NaO^tBu (87 mg, 0.90 mmol), tolueno/^tBuOH (5:1, 4.8 mL); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (5→60% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (247 mg, 100%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.58 (s, 1H), 5.37 (br s, 1H), 4.57 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz), 2.86-2.80 (m, 1H), 1.96-1.94 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.37-1.16 (m, 5H). LCMS (ESI) *m/z* 329.1351 enontrado (M+H)⁺, C₁₅H₂₅N₂S₂O₂.

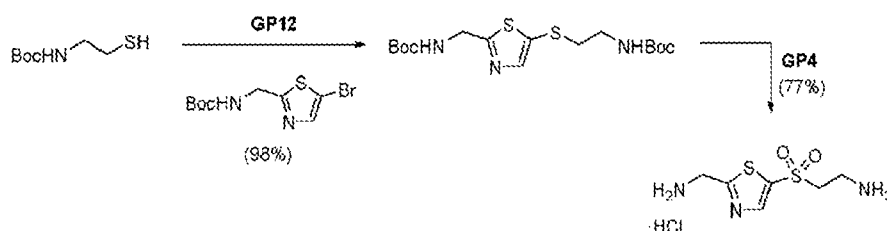
El Ejemplo 94 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) terc-butil-((5-(ciclohexiltio)tiazol-2-il)metil)carbamato (240 mg, 0.73 mmol), *m*-CPBA (77%; 409 mg, 1.826 mmol), DCM (7 mL); rt, 18 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 5→60%). ii) HCl 4 M en dioxano (2.8 mL); rt, 4 h. La mezcla se diluyó con Et₂O y el precipitado se recogió mediante filtración, lavado con exceso de Et₂O, y se secó al vacío para producir el clorhidrato de amina como un sólido blanco (146 mg, 68% durante dos pasos). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 8.86 (br s, 3H), 8.42 (s, 1H), 4.53 (d, 2H, *J* = 5.4 Hz), 3.43-3.38 (m, 1H), 2.0-1.95 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.62-1.60 (m, 1H), 1.35-1.23 (m, 4H), 1.13-1.05 (m, 1H). ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 170.0, 148.4, 135.5, 63.1, 39.7, 25.2, 24.6 24.1. HRMS (ESI) *m/z* 261.0723 enontrado (M+H)⁺, para C₁₀H₁₇N₂O₂S₂.

Ejemplo 95: Clorhidrato de (5-(Penilsulfinil)tiazol-2-il)metanamina



El Ejemplo 95 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) terc-butyl-((5-(feniltio)thiazol-2-il)metil)carbamat (100 mg, 0.31 mmol), *m*-CPBA (77%; 70 mg, 0.31 mmol), DCM (3.5 mL); rt, 18 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 20→100%). ii) HCl 4 M en dioxano (1.25 mL); rt, 4 h. La mezcla se diluyó con Et₂O y el precipitado se recogió mediante filtración, lavado con exceso de Et₂O, y se secó al vacío para producir el clorhidrato de amina como un sólido blanco (58 mg, 70% durante dos pasos). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 8.79 (br s, 3H), 8.51 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.64-7.57 (m, 3H, ArH), 4.41 (q, 2H, *J* = 5.7 Hz). ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 168.5, 146.3, 145.0, 131.7, 129.8, 123.7, 39.8. HRMS (ESI) *m/z* 239.0308 enontrado (M+H)⁺, para C₁₀H₁₁N₂S₂O.

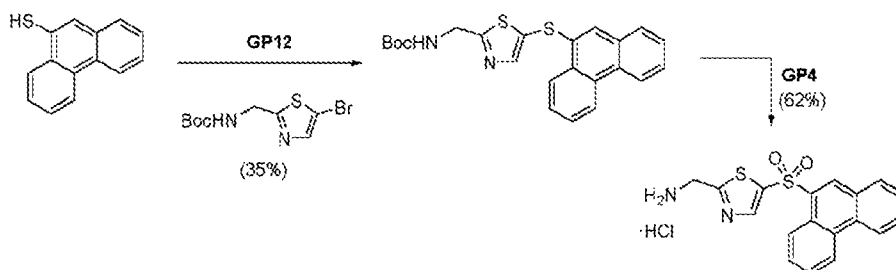
Ejemplo 96: Clorhidrato de 2-((2-(Aminometil)thiazol-5-il)sulfonyl)ethan-1-amina



Terc-Butil-((5-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etil)tio)thiazol-2-il)metil)carbamat se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de terc-butyl-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamat (300 mg, 1.02 mmol), 2-(Boc-amino)etanotiol (0.17 mL, 1.02 mmol), Pd₂(dba)₃ (23 mg, 5 mol%Pd), Xantphos (30 mg, 5 mol%), DIPEA (0.36 mL, 2.05 mmol), tolueno (6.0 mL); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (10→80% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (390 mg, 98%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.61 (s, 1H), 5.36 (br s, 1H), 4.92 (br s, 1H), 4.54 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz), 3.29 (q, 2H, *J* = 6.0 Hz), 2.85 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 1.45 (s, 9H), 1.42 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 390.1498 enontrado (M+H)⁺, C₁₆H₂₈N₃S₂O₄.

El Ejemplo 96 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) terc-butyl-((5-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etil)tio)thiazol-2-il)metil)carbamat (240 mg, 0.616 mmol), *m*-CPBA (77%; 345 mg, 1.54 mmol), DCM (5.0 mL); rt, 18 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 20→100%). ii) HCl 4 M en dioxano (2.1 mL); rt, 4 h. La mezcla se diluyó con Et₂O y el precipitado se recogió mediante filtración, lavado con exceso de Et₂O, y se secó al vacío para producir el clorhidrato de amina como un sólido blanco (112 mg, 77% durante dos pasos). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 8.94 (br s, 3H), 8.61 (s, 1H), 8.51 (br s, 3H), 4.56 (br s, 2H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.11 (br s, 2H). ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 170.5, 148.6, 136.7, 53.6, 39.7, 33.1. HRMS (ESI) *m/z* 222.0377 enontrado (M+H)⁺, para C₆H₁₁N₃S₂O₂.

Ejemplo 97: Clorhidrato de (5-(Penantren-9-ilsulfonyl)thiazol-2-il)metanamina

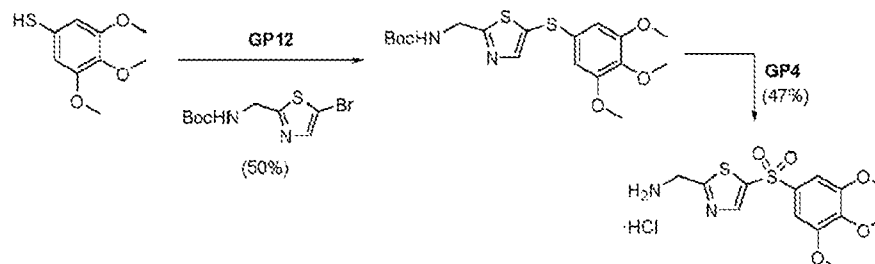


Terc-Butil-((5-(fenantren-9-iltio)thiazol-2-il)metil)carbamat se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de terc-butyl-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamat (200 mg, 0.68 mmol), fenantreno-9-tiol (143 mg, 0.68 mmol), Pd₂(dba)₃ (31 mg, 10 mol%Pd), Xantphos (79 mg, 20 mol%), NaO^tBu (79 mg, 0.819 mmol), tolueno/^tBuOH (5:1, 4.8 mL); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (5→60% EtOAc en hexano) produjo un sólido color amarillo (102 mg, 35%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.72-8.71 (m, 1H), 8.64 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 8.51-8.49 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H, *J* = 7.9, 1.2 Hz), 7.73-7.56 (m, 5H), 5.24 (br s, 1H), 4.57 (d, 2H, *J* = 5.7 Hz), 1.43 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 423.1165 enontrado (M+H)⁺, C₂₃H₂₃N₂S₂O₂.

El Ejemplo 97 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) terc-butyl-((5-(fenantren-9-iltio)thiazol-2-il)metil)carbamat (100 mg, 0.237 mmol), *m*-CPBA (77%; 133 mg, 0.59 mmol), DCM (4 mL); rt,

18 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 5→65%). ii) HCl 4 M en dioxano (0.9 mL); rt, 4 h. La mezcla se diluyó con Et₂O y el precipitado se recogió mediante filtración, lavado con exceso de Et₂O, y se secó al vacío para producir el clorhidrato de amina como un sólido blanco (48 mg, 62% durante dos pasos). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 9.03-9.00 (m, 2H), 8.95 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 8.84 (s, 1H), 8.78-8.76 (m, 1H), 8.70 (br s, 3H), 8.42 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.96 (ddd, 1H, *J* = 8.4, 7.1, 1.3 Hz), 7.86-7.80 (m, 3H), 4.42 (s, 2H). ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 170.1, 147.9, 140.0, 133.9, 133.0, 132.4, 131.3, 131.2, 130.8, 128.7, 128.4, 128.32, 128.26, 124.6, 124.42, 124.36, 123.3, 39.7. HRMS (ESI) *m/z* 355.0555 enontrado (M+H)⁺, 355.0569 calculado para C₁₈H₁₅N₂S₂O₂.

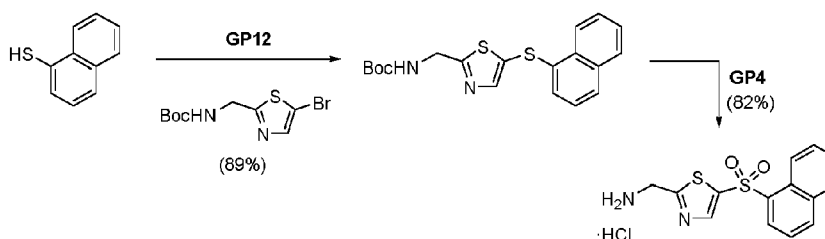
Ejemplo 98: Clorhidrato de (5-((3,4,5-Trimetoxifenil)sulfonil)tiazol-2-il)metanamina



Terc-Butil-((5-((3,4,5-trimetoxifenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (290 mg, 0.989 mmol), 3,4,5-trimetoxibencenotiol (198 mg, 0.989 mmol), Pd₂(dba)₃ (45 mg, 10 mol%Pd), Xantphos (114 mg, 20 mol%), NaO^tBu (114 mg, 1.187 mmol), tolueno/^tBuOH (5:1, 7.2 mL); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (10→80% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (203 mg, 50%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.74 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.32 (br s, 1H), 4.57 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 1.44 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 413.1182 enontrado (M+H)⁺, C₁₈H₂₅N₂S₂O₅.

El Ejemplo 98 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) terc-butil-((5-((3,4,5-trimetoxifenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato (180 mg, 0.436 mmol), *m*-CPBA (77%; 244 mg, 1.09 mmol), DCM (7 mL); rt, 18 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 10→80%). ii) HCl 4 M en dioxano (1.3 mL); rt, 4 h. La mezcla se diluyó con Et₂O y el precipitado se recogió mediante filtración, lavado con exceso de Et₂O, y se secó al vacío para producir el clorhidrato de amina como un sólido blanco (67 mg, 47% durante dos pasos). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 8.73 (br s, 3H), 8.62 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.74 (s, 3H). ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 170.3, 153.4, 147.3, 142.1, 140.3, 135.3, 104.6, 60.3, 56.6, 39.8. HRMS (ESI) *m/z* 345.0564 enontrado (M+H)⁺, 345.0573 calculado para C₁₃H₁₇N₂S₂O₅.

Ejemplo 99: Clorhidrato de (5-(Naftalen-1-ilsulfonil)tiazol-2-il)metanamina

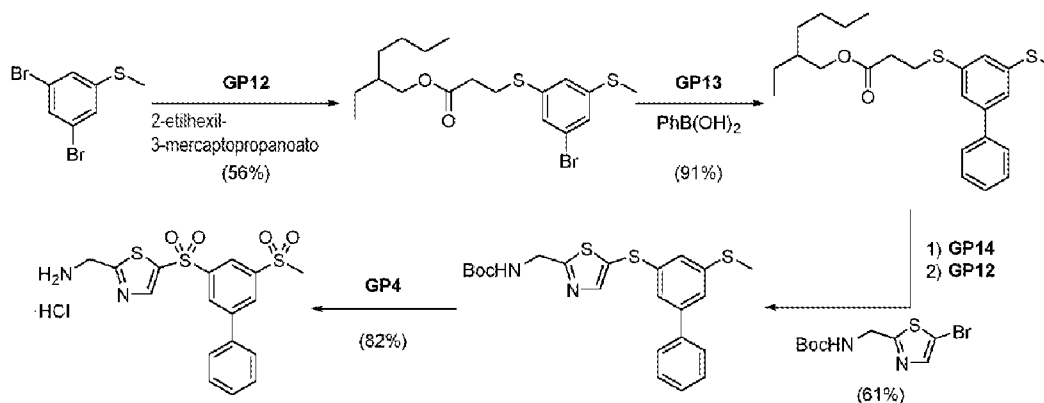


Terc-Butil-((5-(naftalen-1-iltio)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (150 mg, 0.512 mmol), naftalen-1-tiol (0.07 mL, 0.512 mmol), Pd₂(dba)₃ (23 mg, 10 mol%Pd), Xantphos (59 mg, 20 mol%), NaO^tBu (59 mg, 0.614 mmol), tolueno/^tBuOH (5:1, 3.6 mL); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (10→60% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (170 mg, 89%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.42 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.88 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.80-7.78 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.46 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 7.41-7.38 (m, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.57 (d, 2H, *J* = 6.1 Hz), 1.45 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 373.1027 enontrado (M+H)⁺, C₁₉H₂₁N₂S₂O₂.

El Ejemplo 99 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) terc-butil-((5-(naftalen-1-iltio)tiazol-2-il)metil)carbamato (160 mg, 0.429 mmol), *m*-CPBA (77%; 240 mg, 1.07 mmol), DCM (8 mL); rt, 18 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 10→70%). ii) HCl 4 M en dioxano (1.8 mL); rt, 4 h. La mezcla se diluyó con Et₂O y el precipitado se recogió mediante filtración, lavado con exceso de Et₂O, y se secó al vacío para producir el clorhidrato de amina como un sólido blanco (119 mg, 82% durante dos pasos). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 8.80 (s, 1H), 8.77-8.68 (m, 4H), 8.48 (dd, 1H, *J* = 7.4, 1.2 Hz), 8.41 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 8.17 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.72 (ddd, 1H, *J* = 8.0, 7.0, 1.0 Hz), 4.42 (s, 2H). ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 125 MHz)

δ 170.0, 147.6, 140.2, 136.5, 135.1, 133.9, 129.9, 129.7, 129.2, 127.5, 127.1, 125.2, 123.3, 39.7. HRMS (ESI) m/z 305.0402 encontrado ($M+H$)⁺, 305.0413 calculado para C₁₄H₁₃N₂S₂O₂.

Ejemplo 100: Clorhidrato de (5-((5-(Metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)tiazol-2-il)metanamina



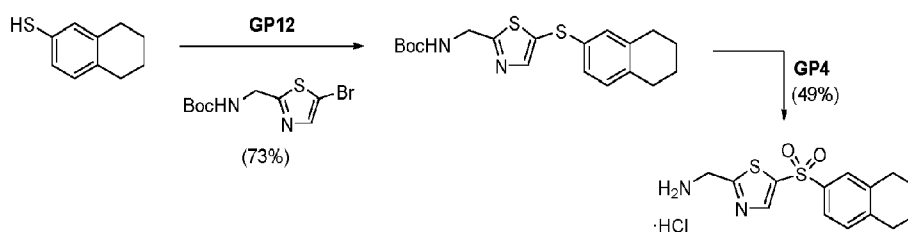
5 2-Etilhexil 3-((3-bromo-5-(metiltio)fenil)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de (3,5-dibromofenil)(metil)sulfano (3.0 g, 10.64 mmol), 2-etilhexil-3-mercaptopropionato (2.4 mL, 10.64 mmol), Pd₂(dba)₃ (244 mg, 2.5 mol%), Xantphos (308 mg, 5 mol%), DIPEA (3.7 mL, 21.28 mmol), tolueno (45 mL); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (1→10% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo pálido (2.503 g, 56%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.21 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 7.16 (t, 1H, J = 1.7 Hz), 7.10 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.17 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.64 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.46 (s, 3H), 1.59-1.54 (m, 1H), 1.38-1.32 (m, 2H), 1.31-1.27 (m, 6H), 0.89 (t, 6H, J = 7.4 Hz). LCMS (ESI) m/z 419.036 encontrado ($M+H$)⁺, C₁₈H₂₈S₂O₂Br.

10 2-Etilhexil 3-((5-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - a partir de 2-etilhexil 3-((3-bromo-5-(metiltio) fenil)tio)propanoato (1.0 g, 2.38 mmol), ácido fenilborónico (320 mg, 2.62 mmol), Pd(PPh₃)₄ (275 mg, 0.238 mmol), K₂CO₃ (658 mg, 4.76 mmol), 1,2-DME:H₂O (5:1, 18 mL); 100 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (1→12% EtOAc en hexano) produjo un aceite transparente e incoloro (900 mg, 91%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.55 (d, 2H, J = 7.0 Hz), 7.44 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 7.37 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.32 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 7.29 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 7.21 (t, 1H, J = 1.7 Hz), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.22 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.67 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.53 (s, 3H), 1.59-1.54 (m, 1H), 1.38-1.32 (m, 2H), 1.31-1.26 (m, 6H), 0.88 (t, 6H, J = 7.4 Hz).

15 Terc-Butil-((5-((5-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) 2-etilhexil 3-((5-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)propanoato (500 mg, 1.20 mmol), NaOEt (21 % en peso en EtOH; 0.78 mL, 2.40 mmol), tolueno:EtOH (1:1, 12 mL); rt, 4 h; ii) terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (334 mg, 1.14 mmol), Pd₂(dba)₃ (104 mg, 10 mol%), Xantphos (132 mg, 20 mol%), NaO^tBu (132 mg, 1.37 mmol), tolueno/^tBuOH (5:1, 9.0 mL); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (5→50% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (310 mg, 61%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.81 (s, 1H), 7.48 (d, 2H, J = 7.0 Hz), 7.42 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 7.36 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.26 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 7.19 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 7.07 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 5.31 (br s, 1H), 4.60 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 2.48 (s, 3H), 1.45 (s, 9H). LCMS (ESI) m/z 445.1263 encontrado ($M+H$)⁺, C₂₂H₂₅N₂S₃O₂.

20 El Ejemplo 100 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) terc-butil-((5-((5-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato (350 mg, 0.787 mmol), *m*-CPBA (77%; 776 mg, 3.46 mmol), DCM (15 mL); rt, 18 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 10→60%). ii) HCl 4 M en dioxano (2.0 mL); rt, 4 h. La mezcla se diluyó con Et₂O y el precipitado se recogió mediante filtración, lavado con exceso de Et₂O, y se secó al vacío para producir el clorhidrato de amina como un sólido blanco (354 mg, 82% durante dos pasos). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 8.83 (s, 1H), 8.72 (br s, 3H), 8.58 (t, 1H, J = 1.7 Hz), 8.53 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 8.43 (t, 1H, J = 1.7 Hz), 7.87 (d, 2H, J = 7.0 Hz), 7.58 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 7.53 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 4.50 (br s, 2H), 3.45 (s, 3H). ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 171.0, 148.8, 143.8, 143.4, 142.6, 138.9, 136.5, 130.9, 129.5, 129.4, 129.35, 127.5, 123.8, 43.0, 39.8. HRMS (ESI) m/z 409.0328 encontrado ($M+H$)⁺, 409.0345 calculado para C₁₇H₁₇N₂S₃O₄.

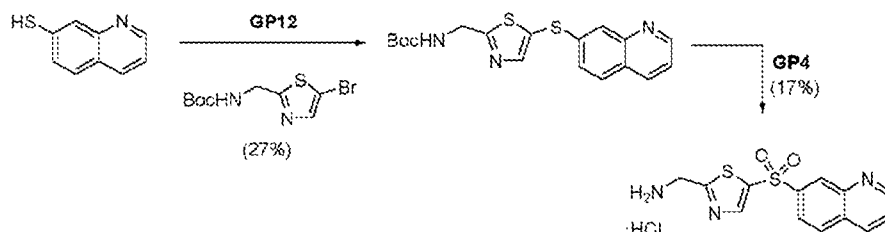
40 **Ejemplo 101: Clorhidrato de (5-((5,6,7,8-Tetrahidronaftalen-2-il)sulfonil)tiazol-2-il)metanamina**



Terc-Butil-((5-((5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-il)tio)thiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (160 mg, 0.546 mmol), 5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-tiol (90 mg, 0.546 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25 mg, 10 mol%Pd), Xantphos (63 mg, 20 mol%), NaO^tBu (63 mg, 0.65 mmol), tolueno/ $^t\text{BuOH}$ (5:1, 4.8 mL); 110 °C, 18 h. La Purificación cromatográfica (5→60% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (150 mg, 73%). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.72 (s, 1H), 7.01-6.96 (m, 3H), 5.27 (br s, 1H), 4.57 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz), 2.72-2.68 (m, 4H), 1.77-1.74 (m, 4H), 1.45 (s, 9H). LCMS (ESI) m/z 377.1323 enontrado ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{S}_2\text{O}_2$.

El Ejemplo 101 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) terc-butil-((5-((5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-il)tio)thiazol-2-il)metil)carbamato (140 mg, 0.37 mmol), *m*-CPBA (77%; 208 mg, 0.93 mmol), DCM (7 mL); rt, 18 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 10→60%). ii) HCl 4 M en dioxano (1.2 mL); rt, 4 h. La mezcla se diluyó con Et $_2\text{O}$ y el precipitado se recogió mediante filtración, lavado con exceso de Et $_2\text{O}$, y se secó al vacío para producir el clorhidrato de amina como un sólido blanco (61 mg, 49% durante dos pasos). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 8.83 (br s, 3H), 8.54 (s, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.35 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 4.46 (s, 2H), 2.80-2.78 (m, 4H), 1.74-1.71 (m, 4H). ^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 125 MHz) δ 169.8, 146.9, 144.5, 140.7, 139.0, 137.6, 130.6, 127.4, 124.0, 39.7, 28.9, 28.6, 22.0, 21.9. HRMS (ESI) m/z 309.0721 enontrado ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 309.0726 calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}_2\text{O}_2$.

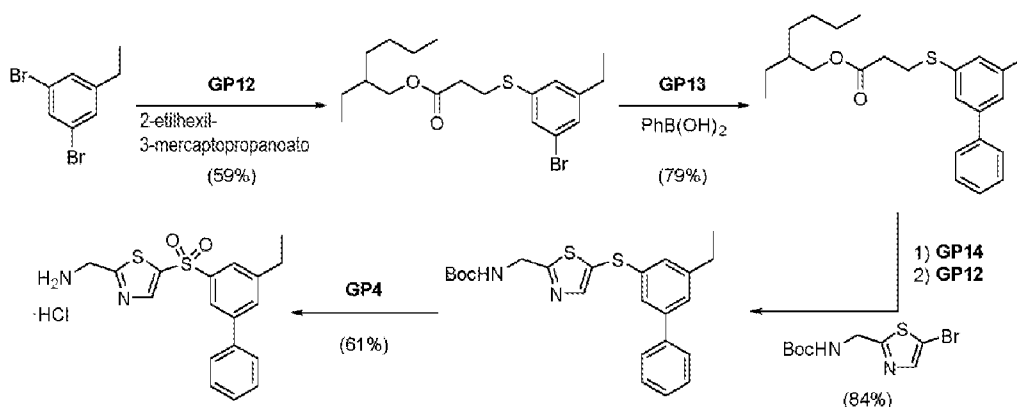
Ejemplo 102: Clorhidrato de (5-(Quinolin-7-ilsulfonil)thiazol-2-il)metanamina



Terc-Butil-((5-(quinolin-7-iltio)thiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (145 mg, 0.496 mmol), quinolin-7-tiol (80 mg, 0.496 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23 mg, 10 mol%Pd), Xantphos (57 mg, 20 mol%), NaO^tBu (57 mg, 0.82 mmol), tolueno/ $^t\text{BuOH}$ (5:1, 4.8 mL); 120 °C, 18 h. La Purificación cromatográfica (40→100% EtOAc en hexano, luego 0→10% MeOH en EtOAc) produjo un aceite color amarillo (50 mg, 27%). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.88 (dd, 1H, $J = 4.3$, 1.7 Hz), 8.13-8.10 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 7.74 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.40 (dd, 1H, $J = 8.6$, 1.9 Hz), 7.37 (dd, 1H, $J = 4.2$, 8.2 Hz), 5.34 (br s, 1H), 4.65 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz), 1.47 (s, 9H). LCMS m/z 374.1038 enontrado ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{S}_2\text{O}_2$.

El Ejemplo 102 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) terc-butil-((5-(quinolin-7-iltio)thiazol-2-il)metil)carbamato (50 mg, 0.134 mmol), *m*-CPBA (77%; 75 mg, 0.33 mmol), DCM (3 mL); rt, 18 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 50→100%, luego MeOH/EtOAc 0→30%). ii) HCl 4 M en dioxano (0.25 mL); rt, 4 h. La mezcla se diluyó con Et $_2\text{O}$ y el precipitado se recogió mediante filtración, lavado con exceso de Et $_2\text{O}$, y se secó al vacío para producir el clorhidrato de amina como un sólido color amarillo pálido (8 mg, 17% durante dos pasos). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 9.13 (dd, 1H $J = 4.2$, 1.7 Hz), 8.74 (s, 1H), 8.73 (br s, 3H), 8.66 (d, 1H $J = 1.9$ Hz), 8.59 (d, 1H $J = 8.4$ Hz), 8.34 (d, 1H $J = 8.6$ Hz), 8.16 (dd, 1H $J = 8.6$, 2.0 Hz), 7.80 (dd, 1H $J = 8.4$, 4.2 Hz), 4.48 (q, 2H, $J = 5.5$ Hz). ^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 125 MHz) δ 170.7, 153.0, 148.1, 146.0, 141.2, 139.5, 136.8, 131.2, 130.7, 128.6, 124.7, 122.7, 39.7. HRMS (ESI) m/z 306.0354 enontrado ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 306.0365 calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{S}_2\text{O}_2$.

Ejemplo 103: Clorhidrato de (5-((5-Etil-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)thiazol-2-il)metanamina



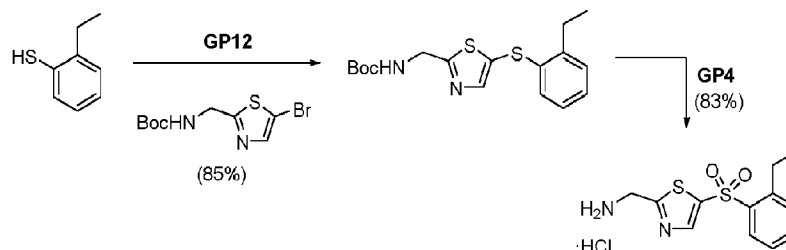
2-Etilhexil 3-((3-bromo-5-etilfenil)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de 1,3-dibromo-5-etilbenceno (3.0 g, 11.37 mmol), 2-etilhexil-3-mercaptopropionato (2.59 mL, 11.37 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (260 mg, 2.5 mol%), Xantphos (329 mg, 5 mol%), DIPEA (3.96 mL, 22.73 mmol), tolueno (50 mL); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (1→15% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo pálido (2.69 g, 59%). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.29 (t, 1H, $J = 1.7$ Hz), 7.17 (t, 1H, $J = 1.6$ Hz), 7.09 (t, 1H, $J = 1.5$ Hz), 4.04-3.99 (m, 2H), 3.17 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 2.63 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 2.59 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz), 1.59-1.55 (m, 1H), 1.38-1.32 (m, 2H), 1.30-1.26 (m, 6H), 1.21 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 0.89 (t, 6H, $J = 7.4$ Hz).

2-Etilhexil 3-((5-etil-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - a partir de 2-etilhexil 3-((3-bromo-5-etilfenil)tio)propanoato (300 mg, 0.747 mmol), ácido fenilborónico (109 mg, 0.897 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (86 mg, 0.075 mmol), K_2CO_3 (206 mg, 1.494 mmol), 1,2-DME: H_2O (5:1, 6 mL); 100 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (2→15% EtOAc en hexano) produjo un aceite transparente e incoloro (235 mg, 79%). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.59 (d, 2H, $J = 7.1$ Hz), 7.45 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.42 (t, 1H, $J = 1.7$ Hz), 7.37 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.28 (t, 1H, $J = 1.6$ Hz), 7.21 (t, 1H, $J = 1.6$ Hz), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.24 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 2.73-2.65 (m, 4H), 1.61-1.56 (m, 1H), 1.40-1.34 (m, 2H), 1.32-1.28 (m, 9H), 0.90 (t, 6H, $J = 7.4$ Hz).

Terc-Butil-((5-((5-etil-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) 2-etilhexil 3-((5-etil-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)propanoato (235 mg, 0.589 mmol), NaOEt (21 % en peso en EtOH; 0.38 mL, 1.179 mmol), tolueno:EtOH (1:1, 6 mL); rt, 4 h; ii) terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (134 mg, 0.457 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (21 mg, 10 mol%Pd), Xantphos (53 mg, 20 mol%), NaOtBu (53 mg, 0.548 mmol), tolueno/ BuOH (5:1, 4.8 mL); 110 °C, 18 h. La Purificación cromatográfica (1 0→45% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (163 mg, 84%). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.80 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.42 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 7.34 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.28 (t, 1H, $J = 1.7$ Hz), 7.26 (t, 1H, $J = 1.6$ Hz), 7.08 (s, 1H), 5.27 (br s, 1H), 4.60 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz), 2.66 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz), 1.45 (s, 9H), 1.24 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz). LCMS (ESI) m/z 427.161 encontrado ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{S}_2\text{O}_2$.

El Ejemplo 103 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) terc-butil-((5-((5-etil-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato (160 mg, 0.375 mmol), m-CPBA (77%; 210 mg, 0.938 mmol), DCM (8 mL); rt, 18 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 5→55%). ii) HCl 4 M en dioxano (1.5 mL); rt, 4 h. La mezcla se diluyó con Et $_2\text{O}$ y el precipitado se recogió mediante filtración, lavado con exceso de Et $_2\text{O}$, y se secó al vacío para producir el clorhidrato de amina como un sólido color amarillo pálido (90 mg, 61% durante dos pasos). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 8.86 (br s, 3H), 8.68 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.52 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 7.45 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 4.47 (s, 2H), 2.80 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz), 1.25 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz). ^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 125 MHz) δ 170.2, 147.6, 147.1, 142.1, 141.6, 140.2, 138.2, 132.4, 129.2, 128.5, 127.1, 124.9, 122.4, 39.7, 27.9, 15.3. HRMS (ESI) m/z 359.0937 encontrado ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 359.0882 calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{S}_2\text{O}_2$.

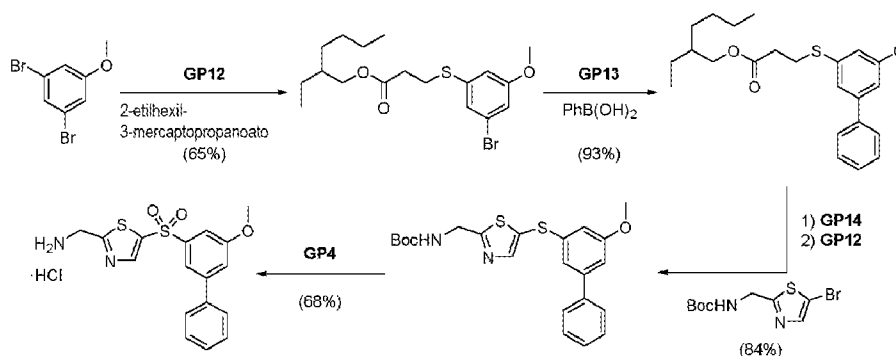
Ejemplo 104: Clorhidrato de (5-((2-Etilfenil)sulfonil)tiazol-2-il)metanamina



Terc-Butil-((5-((2-etilfenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (100 mg, 0.341 mmol), 2-etilbencenotiol (0.046 mL, 0.341 mmol), Pd₂(dba)₃ (16 mg, 10 mol%Pd), Xantphos (39 mg, 20 mol%), NaO^tBu (39 mg, 0.409 mmol), tolueno/^tBuOH (5:1, 3.6 mL); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (5→40% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (102 mg, 85%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.73 (s, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 2H), 5.26 (br s, 1H), 4.59 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 2.83 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 1.45 (s, 9H), 1.26 (t, 3H, J = 7.5 Hz). LCMS (ESI) *m/z* 351.1192 enontrado (M+H)⁺, C₁₇H₂₃N₂S₂O₂.

El Ejemplo 104 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) terc-butil-((5-((2-etilfenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato (95 mg, 0.271 mmol), *m*-CPBA (77%; 152 mg, 0.678 mmol), DCM (6 mL); rt, 18 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 10→65%). ii) HCl 4 M en dioxano (1.2 mL); rt, 4 h. La mezcla se diluyó con EtzO y el precipitado se recogió mediante filtración, lavado con exceso de EtzO, y se secó al vacío para producir el clorhidrato de amina como un sólido blanco (69 mg, 83% durante dos pasos). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 8.82 (br s, 3H), 8.59 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.72 (td, 1H, J = 7.6, 1.4 Hz), 7.55-7.52 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.96 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 1.14 (t, 3H, J = 7.4 Hz). ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 170.0, 147.1, 143.7, 140.6, 138.2, 135.0, 131.8, 128.8, 127.3, 39.7, 25.2, 15.7. HRMS (ESI) *m/z* 283.0564 enontrado (M+H)⁺, 283.0569 calculado para C₁₂H₁₄N₂S₂O₂.

Ejemplo 105: Clorhidrato de (5-((5-Metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)tiazol-2-il)metanamina



2-Etilhexil 3-((3-bromo-5-metoxifenil)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de 1,3-dibromo-5-metoxibenceno (700 mg, 2.63 mmol), 2-etilhexil-3-mercaptopropionato (0.6 mL, 2.63 mmol), Pd₂(dba)₃ (60 mg, 2.5 mol%), Xantphos (76 mg, 5 mol%), DIPEA (0.92 mL, 5.26 mmol), tolueno (15 mL); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (5→30% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo pálido (685 mg, 65%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.05 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 6.88 (dd, 1H, J = 2.2, 1.7 Hz), 6.79 (dd, 1H, J = 2.3, 1.6 Hz), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.17 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.64 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 1.59-1.54 (m, 1H), 1.36-1.33 (m, 2H), 1.30-1.26 (m, 6H), 0.89 (t, 6H, J = 7.5 Hz).

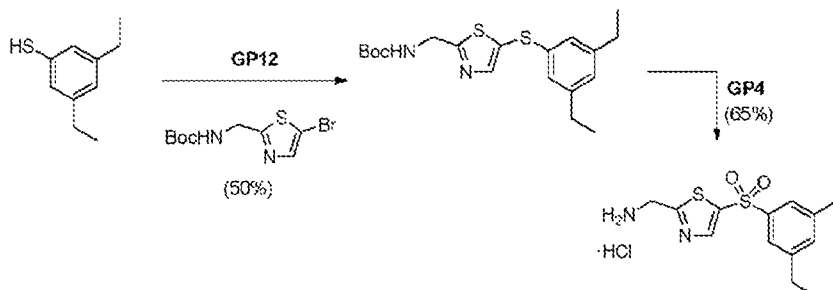
2-Etilhexil 3-((5-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - 2-etilhexil 3-((3-bromo-5-metoxifenil)tio)propanoato (320 mg, 0.79 mmol), ácido fenilborónico (116 mg, 0.95 mmol), Pd(PPh₃)₄ (91 mg, 0.079 mmol), K₂CO₃ (218 mg, 1.58 mmol), 1,2-DME:H₂O (5:1, 6 mL); 100 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (1→12% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo claro (295 mg, 93%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.57-7.55 (m, 2H), 7.44 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 7.36 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.16 (t, 1H, J = 1.5 Hz), 6.96 (dd, 1H, J = 2.3, 1.5 Hz), 6.89 (dd, 1H, J = 2.3, 1.6 Hz), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.22 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.68 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 1.58-1.54 (m, 1H), 1.38-1.32 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 6H), 0.88 (t, 6H, J = 7.5 Hz). LCMS (ESI) *m/z* 401.4660 enontrado (M+H)⁺, C₂₄H₃₃SO₃.

Terc-Butil-((5-((5-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) 2-etilhexil 3-((5-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)propanoato (280 mg, 0.699 mmol), NaOEt (21 % en peso en EtOH; 0.45 mL, 1.398 mmol), tolueno:EtOH (1:1, 8 mL); rt, 4 h; ii) terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (176 mg, 0.60 mmol), Pd₂(dba)₃ (27 mg, 10 mol%), Xantphos (69 mg, 20 mol%), NaO^tBu (69 mg, 0.72 mmol), tolueno/^tBuOH (5:1, 6.0 mL); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (10→50% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (218 mg, 84%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.81 (s, 1H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.42 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 7. (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.05 (t, 1H, J = 1.5 Hz), 6.94 (dd, 1H, J = 2.3, 1.5 Hz), 6.75 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 5.29 (br s, 1H), 4.60 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 3.81 (s, 3H), 1.45 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 429.1351 enontrado (M+H)⁺, C₂₂H₂₅N₂S₂O₃.

El Ejemplo 105 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) terc-butil-((5-((5-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato (200 mg, 0.467 mmol), *m*-CPBA (77%; 261 mg, 1.167 mmol), DCM (10 mL); rt, 18 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 10→70%). ii) HCl 4 M en dioxano (1.34 mL); rt, 4 h. La mezcla se diluyó con EtzO y el precipitado se recogió mediante filtración, lavado con exceso de EtzO, y se secó al vacío para producir el clorhidrato de amina como un sólido blanco (124 mg, 68% durante dos

pasos). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 8.79 (br s, 3H), 8.71 (s, 1H), 7.80 (t, 1H, $J = 1.5$ Hz), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.57-7.56 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 3H), 7.46 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 4.47 (s, 2H), 3.93 (s, 3H). ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ 170.3, 160.5, 147.9, 143.7, 142.7, 139.9, 137.9, 129.1, 128.7, 127.2, 118.3, 117.1, 111.0, 56.1, 39.7. HRMS (ESI) m/z 361.00677 enontrado ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 361.0075 calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

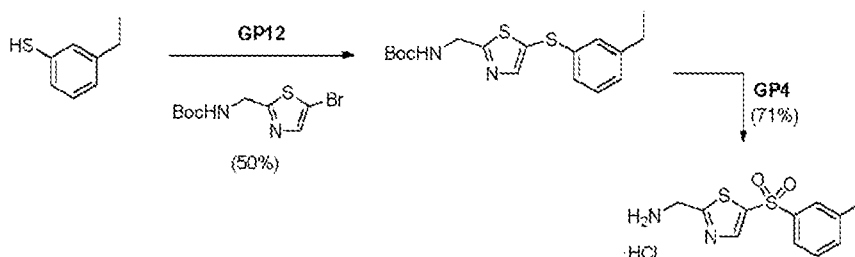
5 Ejemplo 106: Clorhidrato de (5-((3,5-Dietilfenil)sulfonil)tiazol-2-il)metanamina



Terc-Butil-((5-((3,5-dietilfenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (123 mg, 0.42 mmol), 3,5-dietilbencenotiol (70 mg, 0.42 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19 mg, 10 mol%), Xantphos (49 mg, 20 mol%), NaO^tBu (48 mg, 0.50 mmol), tolueno/ $^t\text{BuOH}$ (5:1, 4.8 mL); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (5→40% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (80 mg, 50%). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.75 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.59 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz), 2.56 (q, 4H, $J = 7.6$ Hz), 1.45 (s, 9H), 1.19 (t, 6H, $J = 7.6$ Hz). LCMS (ESI) m/z 379.1493 enontrado ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{S}_2\text{O}_2$.

El Ejemplo 106 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) terc-butil-((5-((3,5-dietilfenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato (80 mg, 0.21 mmol), m -CPBA (77%; 118 mg, 0.53 mmol), DCM (5 mL); rt, 18 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 10→45%). ii) HCl 4 M en dioxano (0.6 mL); rt, 4 h. La mezcla se diluyó con Et $_2\text{O}$ y el precipitado se recogió mediante filtración, lavado con exceso de Et $_2\text{O}$, y se secó al vacío para producir el clorhidrato de amina como un sólido blanco (47 mg, 65% durante dos pasos). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 8.83 (br s, 3H), 8.59 (s, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.47 (br s, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.71-2.66 (m, 4H), 1.20-1.15 (m, 6H). ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ 170.0, 147.2, 146.2, 140.7, 140.4, 133.7, 123.6, 39.7, 27.8, 15.3. HRMS (ESI) m/z 311.0885 enontrado ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 311.0882 calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{S}_2\text{O}_2$.

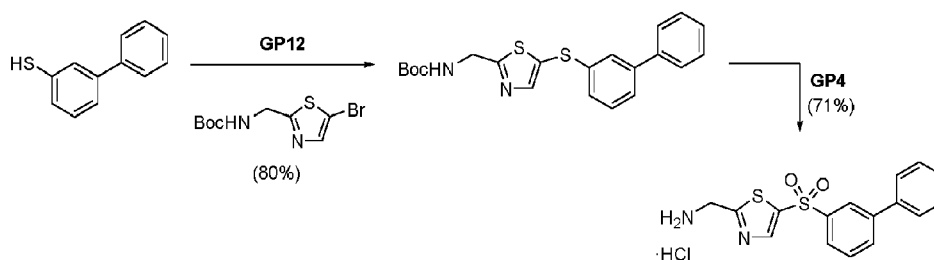
Ejemplo 107: Clorhidrato de (5-((3-Etilfenil)sulfonil)tiazol-2-il)metanamina



Terc-Butil-((5-((3-etilfenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (150 mg, 0.51 mmol), 3-etilbencenotiol (71 mg, 0.51 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23 mg, 10 mol%), Xantphos (59 mg, 20 mol%), NaO^tBu (59 mg, 0.61 mmol), tolueno/ $^t\text{BuOH}$ (5:1, 4.8 mL); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (10→40% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (90 mg, 50%). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.76 (s, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (dd, 2H, $J = 7.7, 1.7$ Hz), 5.26 (br s, 1H), 4.59 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz), 2.59 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz), 1.45 (s, 9H), 1.20 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz). LCMS (ESI) m/z 351.1172 enontrado ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{S}_2\text{O}_2$.

El Ejemplo 107 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) terc-butil-((5-((3-etilfenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato (90 mg, 0.257 mmol), m -CPBA (77%; 144 mg, 0.64 mmol), DCM (6 mL); rt, 18 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 10→50%). ii) HCl 4 M en dioxano (0.76 mL); rt, 4 h. La mezcla se diluyó con Et $_2\text{O}$ y el precipitado se recogió mediante filtración, lavado con exceso de Et $_2\text{O}$, y se secó al vacío para producir el clorhidrato de amina como un sólido blanco (58 mg, 71 % durante dos pasos). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 8.80 (br s, 3H), 8.60 (s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.85 (dt, 1H, $J = 7.2, 1.8$ Hz), 7.64-7.58 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.72 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz), 1.19 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz). ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ 170.1, 147.3, 146.2, 140.7, 140.3, 134.1, 130.1, 126.0, 124.6, 39.7, 27.8, 15.3. HRMS (ESI) m/z 283.0566 enontrado ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 283.0569 calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{S}_2\text{O}_2$.

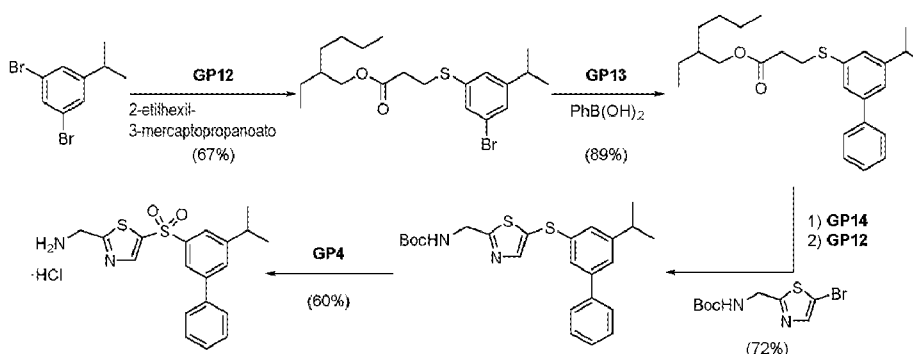
Ejemplo 108: Clorhidrato de (5-([1,1'-Bifenil]-3-ilsulfonil)tiazol-2-il)metanamina



Terc-butil-((5-([1,1'-bifenil]-3-iltio)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (142 mg, 0.48 mmol), [1,1'-bifenil]-3-tiol (90 mg, 0.48 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22 mg, 10 mol%), Xantphos (56 mg, 20 mol%), NaO^tBu (56 mg, 0.58 mmol), tolueno/ BuOH (5:1, 4.8 mL); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (5→45% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (154 mg, 80%). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.81 (s, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.47 (t, 1H, J = 1.7 Hz), 7.44-7.41 (m, 3H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.21 (ddd, 1H, J = 7.8, 1.9, 1.1 Hz), 5.28 (br s, 1H), 4.60 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 1.45 (s, 9H). LCMS (ESI) m/z 399.1172 enontrado ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{S}_2\text{O}_2$.

El Ejemplo 108 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) terc-butil-((5-([1,1'-bifenil]-3-iltio)tiazol-2-il)metil)carbamato (154 mg, 0.39 mmol), *m*-CPBA (77%; 216 mg, 0.97 mmol), DCM (10 mL); rt, 18 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 10→55%). ii) HCl 4 M en dioxano (1.2 mL); rt, 4 h. La mezcla se diluyó con Et $_2\text{O}$ y el precipitado se recogió mediante filtración, lavado con exceso de Et $_2\text{O}$, y se secó al vacío para producir el clorhidrato de amina como un sólido blanco (101 mg, 71% durante dos pasos). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 8.74 (br s, 3H), 8.70 (s, 1H), 8.23 (t, 1H, J = 1.8 Hz), 8.07 (ddd, 1H, J = 7.8, 1.8, 1.0 Hz), 8.04 (ddd, 1H, J = 7.9, 1.9, 1.0 Hz), 7.79 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.53 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 7.46 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 4.48 (s, 2H). ^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 125 MHz) δ 170.3, 147.7, 142.0, 141.5, 140.0, 138.0, 132.8, 130.9, 129.2, 128.6, 127.1, 126.0, 124.8, 39.7. HRMS (ESI) m/z 331.0554 enontrado ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 331.0569 calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{S}_2\text{O}_2$.

Ejemplo 109: Clorhidrato de (5-((5-isopropil-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonyl)tiazol-2-il)metanamina



2-Etilhexil 3-((3-bromo-5-isopropilfenil)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de 1,3-dibromo-5-isopropilbenceno (300 mg, 1.08 mmol), 2-etilhexil-3-mercaptopropionato (0.25 mL, 1.08 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25 mg, 2.5 mol%), Xantphos (31 mg, 5 mol%), DIPEA (0.38 mL, 2.16 mmol), tolueno (8 mL); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (1→12% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo pálido (300 mg, 67%). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.29 (t, 1H, J = 1.7 Hz), 7.19 (t, 1H, J = 1.4 Hz), 7.11 (t, 1H, J = 1.4 Hz), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.17 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.83 (p, 1H, J = 6.9 Hz), 2.63 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 1.58-1.55 (m, 1H), 1.38-1.34 (m, 2H), 1.31-1.28 (m, 6H), 1.22-0.89 (d, 6H, J = 6.9 Hz), 0.89 (t, 6H, J = 7.4 Hz).

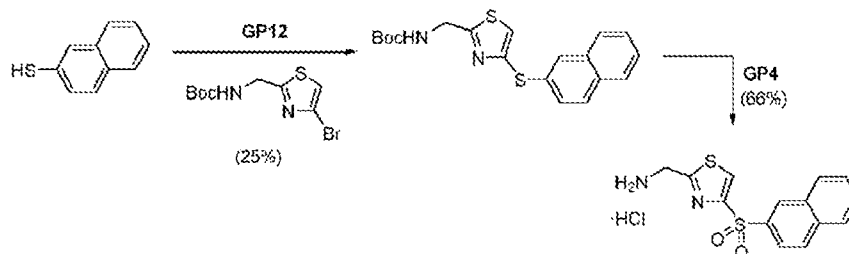
2-Etilhexil 3-((5-isopropil-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - a partir de 2-etilhexil 3-((3-bromo-5-isopropilfenil)tio)propanoato (300 mg, 0.72 mmol), ácido fenilborónico (106 mg, 0.866 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (83 mg, 0.072 mmol), K_2CO_3 (200 mg, 1.44 mmol), 1,2-DME: H_2O (5:1, 6 mL); 100 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (1→12% EtOAc en hexano) produjo un aceite transparente e incoloro (266 mg, 89%). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.58-7.56 (m, 2H), 7.44 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 7.40 (t, 1H, J = 1.7 Hz), 7.36 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.29 (t, 1H, J = 1.5 Hz), 7.22 (t, 1H, J = 1.5 Hz), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.22 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.95 (p, 1H, J = 6.9 Hz), 2.68 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 1.58-1.55 (m, 1H), 1.38-1.33 (m, 2H), 1.30-1.27 (m, 12H), 0.88 (t, 6H, J = 7.4 Hz).

Terc-butil-((5-((5-isopropil-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) 2-etilhexil 3-((5-isopropil-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)propanoato (265 mg, 0.64 mmol), NaOEt (21 % en peso en EtOH; 0.42 mL, 1.28 mmol), tolueno:EtOH (1:1, 8 mL); rt, 4 h; ii) terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (173 mg, 0.59 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27 mg, 10 mol%Pd),

Xantphos (68 mg, 20 mol%), NaO^tBu (68 mg, 0.71 mmol), tolueno/^tBuOH (5:1, 6.0 mL); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (5→45% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (188 mg, 72%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.80 (s, 1H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.42 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.34 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.12 (t, 1H, *J* = 1.5 Hz), 5.26 (br s, 1H), 4.59 (d, 2H, *J* = 5.8 Hz), 2.92 (p, 1H, *J* = 6.9 Hz), 1.44 (s, 9H), 1.26 (d, 6H, *J* = 6.9 Hz). LCMS (ESI) *m/z* 441.1758 enontrado (M+H)⁺, C₂₄H₂₉N₂S₂O₂.

El Ejemplo 109 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) terc-butil-((5-((5-isopropil-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato (170 mg, 0.386 mmol), *m*-CPBA (77%; 216 mg, 0.96 mmol), DCM (7 mL); rt, 18 h; cromatografía (EtzO/ciclohexano 20→100%). ii) HCl 4 M en dioxano (1.2 mL); rt, 4 h. La mezcla se diluyó con EtzO y el precipitado se recogió mediante filtración, lavado con exceso de EtzO, y se secó al vacío para producir el clorhidrato de amina como un sólido blanco (95 mg, 60% durante dos pasos). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 8.83 (br s, 3H), 8.70 (s, 1H), 8.04 (t, 1H, *J* = 1.7 Hz), 7.92 (t, 1H, *J* = 1.4 Hz), 7.88 (t, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.74 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz), 7.52 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.45 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.13 (p, 1H, *J* = 6.9 Hz), 1.28 (d, 6H, *J* = 6.9 Hz). ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 170.2, 151.7, 147.7, 142.2, 141.6, 140.2, 138.2, 131.0, 129.2, 128.5, 127.2, 123.5, 122.7, 39.7, 33.4, 23.5. HRMS (ESI) *m/z* 373.103 enontrado (M+H)⁺, 373.1039 calculado para C₁₉H₂₁N₂S₂O₂.

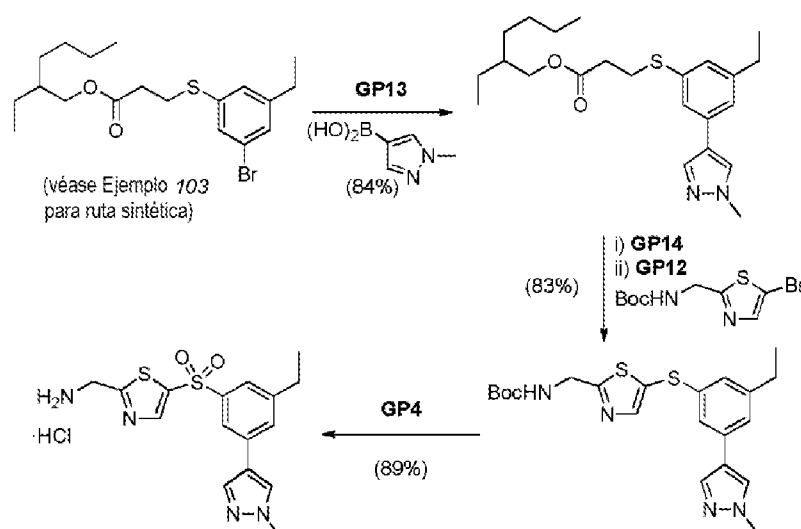
Ejemplo 110: Clorhidrato de (4-(Naftalen-2-ilsulfonil)tiazol-2-il)metanamina



Terc-Butil-((4-(naftalen-2-iltio)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de terc-butil-((4-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (80 mg, 0.27 mmol), 5 naftalen-2-tiol (44 mg, 0.27 mmol), Pd₂(dba)₃ (13 mg, 10 mol%Pd), Xantphos (32 mg, 20 mol%), NaO^tBu (32 mg, 0.33 mmol), tolueno/^tBuOH (5:1, 3.0 mL); 110 °C, 18 h. La Purificación cromatográfica (5→50% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (25 mg, 25%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.87 (s, 1H), 7.81-7.74 (m, 3H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.43 (dd, 1H, *J* = 8.6, 1.9 Hz), 7.14 (s, 1H), 5.25 (br s, 1H), 4.62-4.59 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 373.1030 enontrado (M+H)⁺, C₁₉H₂₁N₂S₂O₂.

El Ejemplo 110 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) terc-butil-((4-(naftalen-2-iltio)tiazol-2-il)metil)carbamato (25 mg, 0.067 mmol), *m*-CPBA (77%; 38 mg, 0.168 mmol), DCM (2 mL); rt, 18 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 10→55%). ii) HCl 4 M en dioxano (0.5 mL); rt, 4 h. La mezcla se diluyó con EtzO y el precipitado se recogió mediante filtración, lavado con exceso de EtzO, y se secó al vacío para producir el clorhidrato de amina como un sólido blanco (16 mg, 66% durante dos pasos). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 8.83 (s, 1H), 8.72 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 8.66 (br s, 3H), 8.26 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 8.18 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 8.08 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.95 (dd, 1H, *J* = 8.7, 1.9 Hz), 7.77 (t, 1H, *J* = 6.9 Hz), 7.72 (t, 1H, *J* = 6.9 Hz), 4.42 (s, 2H). ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 166.1, 152.3, 136.3, 134.9, 131.7, 130.5, 129.9, 129.7, 129.6, 129.4, 127.9 (2 xC), 122.7, 39.3. HRMS (ESI) *m/z* 305.0403 enontrado (M+H)⁺, 305.0413 calculado para C₁₄H₁₃N₂S₂O₂.

Ejemplo 111: Clorhidrato de (5-((3-Etil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)sulfonil)tiazol-2-il)metanamina

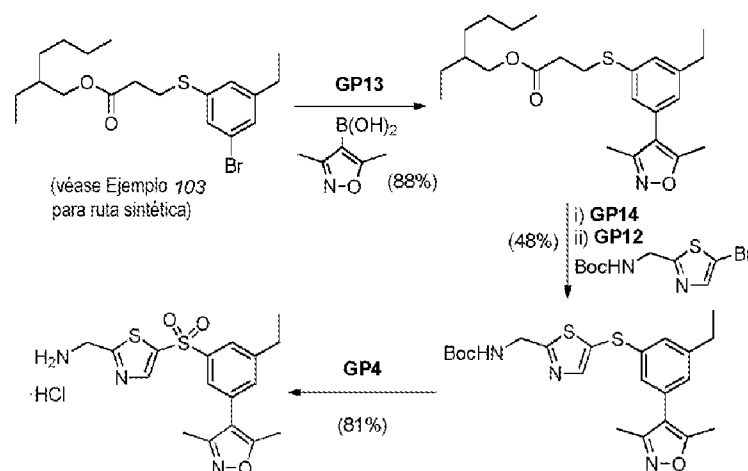


2-Etilhexil 3-((3-etil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - a partir de 2-etilhexil 3-((3-bromo-5-etilfenil)tio)propanoato (500 mg, 1.245 mmol), ácido 1-metil-1H-pirazol-4-borónico (188 mg, 1.49 mmol), Pd(PPh₃)₄ (144 mg, 0.125 mmol), K₂CO₃ (344 mg, 2.49 mmol), 1,2-DME:H₂O (5:1, 12 mL); 100 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (15→65% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo pálido (419 mg, 84%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.74 (d, 1H, J = 0.7 Hz), 7.60 (s, 1H), 7.28 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 7.14 (t, 1H, J = 1.5 Hz), 7.06 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 4.04-3.98 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.19 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.66-2.61 (m, 4H), 1.58-1.52 (m, 1H), 1.38-1.32 (m, 2H), 1.29-1.24 (m, 9H), 0.88 (t, 6H, J = 7.4 Hz). LCMS (ESI) m/z 403.4904 enontrado (M+H)⁺ para C₂₃H₃₅N₂SO₂.

Terc-Butil-((5-((3-etil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)tio)tiazol-2-il)metil) carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) 2-etilhexil 3-((3-etil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)tio)propanoato (800 mg, 1.99 mmol), NaO^tBu (477 mg, 4.97 mmol), tolueno:^tBuOH (4:1, 20 mL); rt, 4 h (no se realizó manipulación); ii) A la mezcla de reacción se añadieron terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (583 mg, 1.99 mmol), Pd₂(dba)₃ (91 mg, 10 mol%Pd), Xantphos (230 mg, 20 mol%); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (20→100% EtOAc en hexanos, luego 0→5% MeOH en EtOAc) produjo un aceite color amarillo (148 mg, 73%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.78 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, J = 0.7 Hz), 7.55 (s, 1H), 7.15 (br s, 1H), 7.13 (br s, 1H), 6.94 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 5.30 (br s, 1H), 4.59 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 3.92 (s, 3H), 2.60 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 1.44 (s, 9H), 1.21 (t, 3H, J = 7.6 Hz). LCMS (ESI) m/z 431.1559 enontrado (M+H)⁺, C₂₁H₂₇N₄S₂O₂.

El Ejemplo 111 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) terc-butil-((5-((3-etil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)tio)tiazol-2-il)metil) carbamato (140 mg, 0.325 mmol), m-CPBA (77%; 182 mg, 0.813 mmol), DCM (7 mL); rt, 18 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 40→100%, luego MeOH/EtOAc 0→5%). ii) HCl 4 M en dioxano (1.36 mL); rt, 4 h. La mezcla se diluyó con Et₂O y el precipitado se recogió mediante filtración, lavado con exceso de Et₂O, y se secó al vacío para producir el clorhidrato de amina como un sólido blanco (106 mg, 89% durante dos pasos). ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8.87 (br s, 3H), 8.63 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.01 (d, 1H, J = 0.7 Hz), 7.97 (t, 1H, J = 1.7 Hz), 7.81 (t, 1H, J = 1.5 Hz), 7.66 (t, 1H, J = 1.5 Hz), 4.46 (q, 2H, J = 5.6 Hz), 3.87 (s, 3H), 2.72 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 1.22 (t, 3H, J = 7.6 Hz). ¹³C RMN (DMSO-d₆, 125 MHz) δ 170.1, 147.4, 146.8, 141.5, 140.3, 136.5, 134.7, 130.1, 129.0, 123.3, 120.4, 120.1, 39.7, 38.8, 27.9, 15.3. HRMS (ESI) m/z 363.094 enontrado (M+H)⁺, 363.0944 calculado para C₁₆H₁₉N₄S₂O₂.

Ejemplo 112: Clorhidrato de (5-((3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-5-etilfenil)sulfonil)tiazol-2-il)metanamina

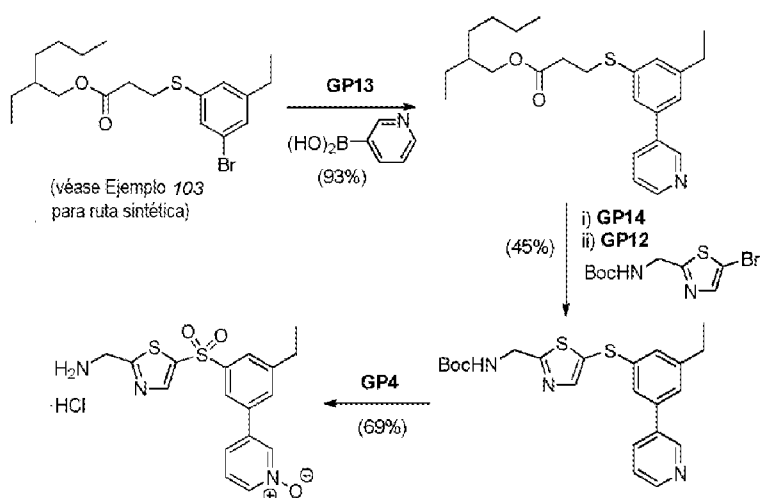


2-Etilhexil 3-((3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-etilfenil)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - a partir de 2-etilhexil 3-((3-bromo-5-etilfenil)tio)propanoato (250 mg, 0.623 mmol), ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (105 mg, 0.747 mmol), Pd(PPh₃)₄ (72 mg, 0.062 mmol), K₂CO₃ (172 mg, 1.246 mmol), 1,2-DME:H₂O (5:1, 6 mL); 100 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (2→40% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (228 mg, 88%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.18 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 7.04 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 6.91 (t, 1H, J = 1.5 Hz), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.19 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.68-2.64 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.59-1.54 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 2H), 1.29-1.24 (m, 9H), 0.89-0.86 (m, 6H).

Terc-Butil-((5-((3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-etilfenil)tio)tiazol-2-il)metil) carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) 2-etilhexil 3-((3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-etilfenil)tio)propanoato (225 mg, 0.539 mmol), NaO^tBu (129 mg, 1.347 mmol), tolueno:^tBuOH (4:1, 5 mL); rt, 4 h (no se realizó manipulación); ii) A la mezcla de reacción se añadieron terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (158 mg, 0.539 mmol), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 10 mol%Pd), Xantphos (62 mg, 20 mol%); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (10→50% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (115 mg, 48%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.78 (s, 1H), 7.06 (t, 1H, J = 1.7 Hz), 6.90 (t, 1H, J = 1.4 Hz), 6.86 (t, 1H, J = 1.7 Hz), 5.31 (br s, 1H), 4.59 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 2.63 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 2.35 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.22 (t, 3H, J = 7.6 Hz). LCMS (ESI) *m/z* 446.1539 enontrado (M+H)⁺, C₂₂H₂₈N₃S₂O₃.

El Ejemplo 112 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) terc-butil-((5-((3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-etilfenil)tio)tiazol-2-il)metil) carbamato (110 mg, 0.247 mmol), m-CPBA (77%; 138 mg, 0.617 mmol), DCM (5 mL); rt, 18 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 15→65%). ii) HCl 4 M en dioxano (1.05 mL); rt, 4 h. La mezcla se diluyó con Et₂O y el precipitado se recogió mediante filtración, lavado con exceso de Et₂O, y se secó al vacío para producir el clorhidrato de amina como un sólido blanco (78 mg, 81% durante dos pasos). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 8.84 (br s, 3H), 8.67 (s, 1H), 7.89 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 7.82 (t, 1H, J = 1.7 Hz), 7.65 (t, 1H, J = 1.5 Hz), 4.48 (br s, 2H), 2.78 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.23 (t, 3H, J = 7.6 Hz). ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 170.3, 166.2, 158.0, 147.7, 147.1, 141.4, 140.0, 134.3, 131.9, 125.1, 124.4, 114.5, 39.7, 27.8, 15.3, 11.4, 10.4. HRMS (ESI) *m/z* 378.0935 enontrado (M+H)⁺, 378.0941 calculado para C₁₇H₂₀N₃S₂O₃.

Ejemplo 113: Clorhidrato de 3-((2-((Aminometil)tiazol-5-il)sulfonyl)-5-etilfenil)piridina 1-óxido

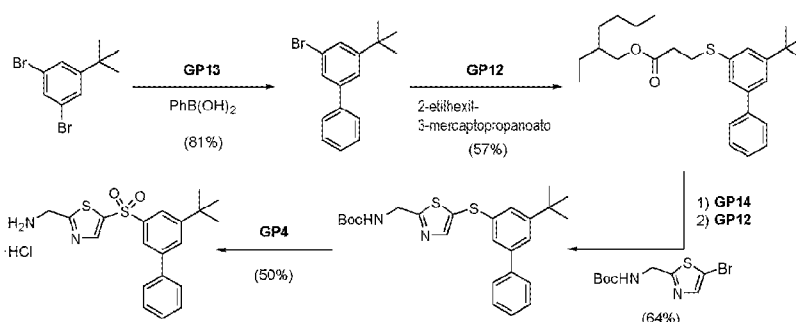


2-Etilhexil 3-((3-etil-5-(piridin-3-il)fenil)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - a partir de 2-etilhexil 3-((3-bromo-5-etilfenil)tio)propanoato (250 mg, 0.623 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (92 mg, 0.747 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (72 mg, 0.062 mmol), K_2CO_3 (172 mg, 1.246 mmol), 1,2-DME: H_2O (5:1, 6 mL); 100 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (10→80% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo oscuro (231 mg, 93%). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.82 (dd, 1H, J = 2.4, 0.8 Hz), 8.59 (dd, 1H, J = 4.8, 1.6 Hz), 7.85 (ddd, 1H, J = 7.9, 2.3, 1.7 Hz), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.23 (d, 2H, J = 1.7 Hz), 4.04-3.98 (m, 2H), 3.22 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.72-2.65 (m, 4H), 1.58-1.54 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.30-1.26 (m, 9H), 0.87 (t, 6H, J = 7.5 Hz). LCMS (ESI) m/z 400.4766 enontrado ($\text{M}+\text{H}^+$) para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{NSO}_2$.

Terc-Butil-((5-((3-etil-5-(piridin-3-il)fenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) 2-etilhexil 3-((3-etil-5-(piridin-3-il)fenil)tio)propanoato (220 mg, 0.55 mmol), NaO^tBu (132 mg, 1.38 mmol), tolueno: $^t\text{BuOH}$ (4:1, 5 mL); rt, 4 h (no se realizó manipulación); ii) A la mezcla de reacción se añadieron terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (161 mg, 0.55 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25 mg, 10 mol%Pd), Xantphos (64 mg, 20 mol%); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (20→100% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (105 mg, 45%). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.76 (dd, 1H, J = 2.4, 0.8 Hz), 8.58 (dd, 1H, J = 4.8, 1.6 Hz), 7.81 (s, 1H), 7.79 (ddd, 1H, J = 7.9, 2.3, 1.7 Hz), 7.34 (ddd, 1H, J = 7.9, 4.8, 0.8 Hz), 7.24-7.23 (m, 2H), 7.12 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 5.32 (br s, 1H), 4.60 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 2.67 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 1.44 (s, 9H), 1.25 (t, 3H, J = 7.6 Hz). LCMS (ESI) m/z 428.1429 enontrado ($\text{M}+\text{H}^+$), $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{S}_2\text{O}_2$.

El Ejemplo 113 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) 3-3-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-5-il)tio)-5-etilfenilpiridina 1-óxido (105 mg, 0.246 mmol), m -CPBA (77%; 138 mg, 0.614 mmol), DCM (5 mL); rt, 18 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 80→100%, luego MeOH/EtOAc 0→50%). ii) HCl 4 M en dioxano (0.9 mL); rt, 4 h. La mezcla se diluyó con Et $_2\text{O}$ y el precipitado se recogió mediante filtración, lavado con exceso de Et $_2\text{O}$, y se secó al vacío para producir el clorhidrato de amina como un sólido blanco (68 mg, 69% durante dos pasos). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 8.96 (s, 1H), 8.84 (br s, 3H), 8.70 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J = 6.3 Hz), 8.22 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 3H), 7.72-7.69 (m, 1H), 4.47 (d, 2H, J = 5.4 Hz), 2.80 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 1.25 (t, 3H, J = 7.6 Hz). ^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 125 MHz) δ 170.3, 148.0, 147.5, 141.9, 139.9, 138.5, 137.7, 137.4, 136.3, 133.0, 128.0, 127.1, 126.8, 123.2, 39.7, 27.9, 15.2. HRMS (ESI) m/z 376.0793 enontrado ($\text{M}+\text{H}^+$), 376.0784 calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{S}_2\text{O}_3$.

Ejemplo 114: Clorhidrato de (5-((5-(tert-Butil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonyl)tiazol-2-il)metanamina



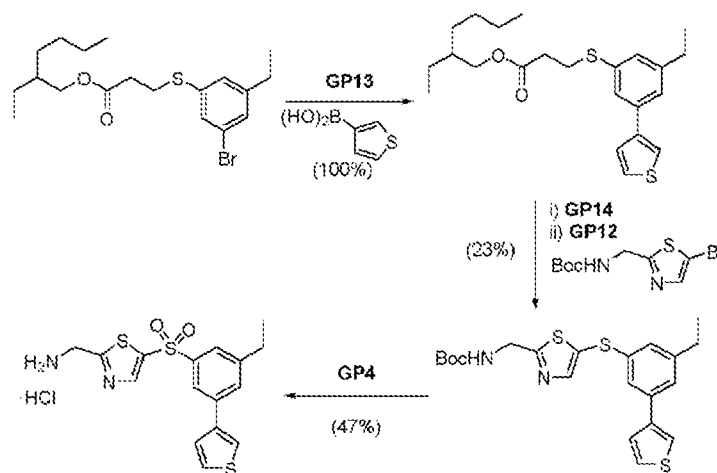
3-Bromo-5-(tert-butil)-1,1'-bifenil se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - a partir de 1,3-dibromo-5-(tert-butil)benceno (1.0 g, 3.42 mmol), ácido fenilborónico (459 mg, 3.77 mmol), Pd(PPh₃)₄ (393 mg, 0.34 mmol), K₂CO₃ (947 mg, 6.85 mmol), 1,2-DME:H₂O (5:1, 12 mL); 100 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (1→10% EtOAc en hexano) produjo un aceite transparente e incoloro (85 mg, 81%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.58-7.56 (m, 3H), 7.53-7.52 (m, 2H), 7.46-7.45 (m, 2H), 7.38 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 1.38 (s, 9H).

2-Etilhexil 3-((5-(tert-butil)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de 3-bromo-5-(tert-butil)-1,1'-bifenil (300 mg, 1.04 mmol), 2-etilhexil-3-mercaptopropionato (0.23 mL, 1.04 mmol), Pd₂(dba)₃ (24 mg, 2.5 mol%), Xantphos (30 mg, 5 mol%), DIPEA (0.36 mL, 2.074 mmol), tolueno (10 mL); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (10→100% diclorometano en hexano) produjo a clear colourless aceite color amarillo (254 mg, 57%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.58-7.56 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 3H), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.23 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 2.68 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 1.59-1.55 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.34-1.30 (m, 2H), 1.30-1.26 (m, 6H), 0.88 (t, 6H, *J* = 7.4 Hz). LCMS *m/z* 427.2577 encontrado (M+H)⁺ para C₂₇H₃₉SO₂.

Terc-Butil-((5-((5-(tert-butil)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) 2-etilhexil 3-((5-(tert-butil)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)propanoato (250 mg, 0.59 mmol), NaO^tBu (141 mg, 1.46 mmol), tolueno:^tBuOH (4:1, 5 mL); rt, 4 h (no se realizó manipulación); ii) A la mezcla de reacción se añadieron terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (172 mg, 0.59 mmol), Pd₂(dba)₃ (27 mg, 10 mol%Pd), Xantphos (68 mg, 20 mol%); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (5→20% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (171 mg, 64%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.80 (s, 1H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 3H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25 (t, 1H, *J* = 1.6 Hz), 5.30 (br s, 1H), 4.59 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz), 1.44 (s, 9H), 1.33 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 455.1922 encontrado (M+H)⁺, C₂₅H₃₁N₂S₂O₂.

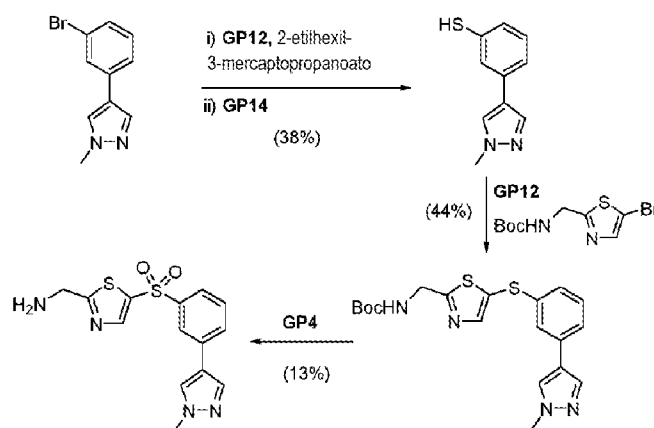
El Ejemplo 114 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) terc-butil-((5-((5-(tert-butil)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato (170 mg, 0.37 mmol), *m*-CPBA (77%; 209 mg, 0.93 mmol), DCM (8 mL); rt, 18 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 5→55%). ii) HCl 4 M en dioxano (1.0 mL); rt, 4 h. La mezcla se diluyó con Et₂O y el precipitado se recogió mediante filtración, lavado con exceso de Et₂O, y se secó al vacío para producir el clorhidrato de amina como un sólido blanco (79 mg, 50% durante dos pasos). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 8.75 (br s, 3H), 8.72 (s, 1H), 8.04 (t, 1H, *J* = 1.7 Hz), 8.01 (t, 1H, *J* = 1.7 Hz), 7.97 (t, 1H, *J* = 1.7 Hz), 7.74 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz), 7.52 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.46 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 4.47 (s, 2H), 1.38 (s, 9H). ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 170.2, 153.9, 147.7, 142.1, 141.5, 140.2, 138.5, 130.0, 129.2, 128.5, 127.3, 122.5, 122.2, 39.7, 35.2, 30.8. HRMS (ESI) *m/z* 409.1007 encontrado (M+Na)⁺, 409.1015 calculado para C₂₀H₂₂N₂S₂O₂Na.

Ejemplo 115: Clorhidrato de (5-((3-Etil-5-(tiofen-3-il)fenil)sulfonyl)tiazol-2-il)metanamina



2-Etilhexil 3-((3-etil-5-(tiofen-3-il)fenil)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - a partir de 2-etilhexil 3-((3-bromo-5-etilfenil)tio)propanoato (200 mg, 0.498 mmol), ácido tiofen-3-ilborónico (76 mg, 0.598 mmol), Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0.05 mmol), K₂CO₃ (138 mg, 0.996 mmol), 1,2-DME:H₂O (5:1, 4.8 mL); 100 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (2→20% EtOAc en hexano) produjo un aceite transparente e incoloro (202 mg, 100%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.45 (dd, 1H, *J* = 2.8, 1.4 Hz), 7.42 (t, 1H, *J* = 1.7 Hz), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.27 (t, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.14 (t, 1H, *J* = 1.5 Hz), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.23 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 2.69-2.65 (m, 4H), 1.59-1.54 (m, 1H), 1.38-1.32 (m, 2H), 1.30-1.26 (m, 9H), 0.88 (t, 6H, *J* = 7.5 Hz).

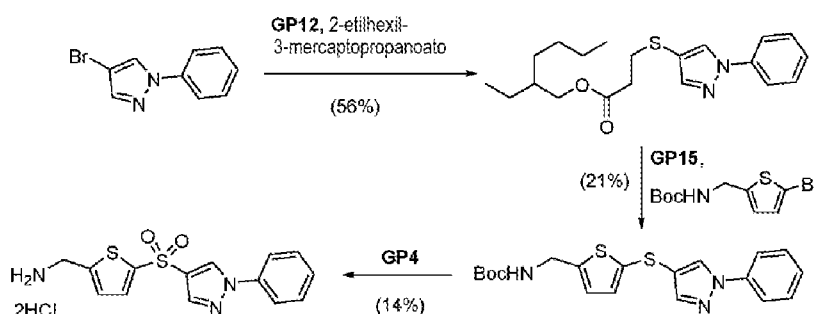
- Terc-Butil-((5-((3-etil-5-(tiofen-3-il)fenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) 2-etilhexil 3-((3-etil-5-(tiofen-3-il)fenil)tio)propanoato (200 mg, 0.494 mmol), NaO^tBu (119 mg, 1.24 mmol), tolueno/^tBuOH (4:1, 5 mL); rt, 4 h (no se realizó manipulación); ii) A la mezcla de reacción se añadieron terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (145 mg, 0.494 mmol), Pd₂(dba)₃ (23 mg, 10 mol%Pd), Xantphos (57 mg, 20 mol%); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (10-55% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (50 mg, 23%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.79 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H, *J* = 3.0, 1.4 Hz), 7.36 (dd, 1H, *J* = 5.0, 3.0 Hz), 7.30 (dd, 1H, *J* = 5.0, 1.4 Hz), 7.28 (t, 1H, *J* = 1.7 Hz), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, 1H, *J* = 1.5 Hz), 5.25 (br s, 1H), 4.59 (d, 2H, *J* = 5.8 Hz), 2.63 (q, 2H, *J* = 7.6 Hz), 1.45 (s, 9H), 1.23 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz). LCMS (ESI) *m/z* 433.1099 enontrado (M+H)⁺, C₂₁H₂₅N₂S₃O₂.
- El Ejemplo 115 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) terc-butil-((5-((3-etil-5-(tiofen-3-il)fenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato (50 mg, 0.116 mmol), *m*-CPBA (77%; 65 mg, 0.29 mmol), DCM (3 mL); rt, 18 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 15→45%). ii) HCl 4 M en dioxano (0.5 mL); rt, 4 h. La mezcla se diluyó con EtzO y el precipitado se recogió mediante filtración, lavado con exceso de EtzO, y se secó al vacío para producir el clorhidrato de amina como un sólido blanco (21 mg, 47% durante dos pasos). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 8.75 (br s, 3H), 8.68 (s, 1H), 8.13 (dd, 1H, *J* = 2.9, 1.3 Hz), 8.10 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H, *J* = 5.0, 2.9 Hz), 7.67 (dd, 1H, *J* = 5.0, 1.3 Hz), 4.47 (s, 2H), 2.76 (q, 2H, *J* = 7.6 Hz), 1.24 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz). ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 170.1, 147.6, 147.0, 141.6, 140.2, 139.4, 136.9, 131.5, 127.7, 126.3, 124.5, 123.2, 121.7, 39.7, 27.9, 15.3. HRMS (ESI) *m/z* 365.0516 enontrado (M+H)⁺, 365.0447 calculado para C₁₆H₁₇N₂S₃O₂.
- Ejemplo 116: (5-((3-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)sulfonil)tiazol-2-il)metanamina**



- 2-Etilhexil 3-((3-(1-metil-1*H*-pirazol-4 il)fenil)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de 4-(3-bromofenil)-1-metil-1*H*-pirazole (2.5 g, 10.5 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.24 g, 2.5 mol%), Xanthphos (0.3 g, 5 mmol), 2-etilhexil-3-mercaptopropanoato (2.29 g, 10.5 mmol), DIPEA (4.8 ml, 27.6 mmol) y tolueno (30 ml); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (28% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (0.60 g, 44%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.20 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.51-7.50 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.39-7.28 (m, 1H), 7.15-7.13 (m, 1H), 3.95-3.93 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.22-3.19 (m, 2H), 2.64-2.61 (m, 2H), 1.52-1.50 (m, 1H), 1.31-1.29 (m, 7H), 1.18-1.16 (m, 1H), 0.85-0.83 (m, 6H). LCMS (ESI) *m/z* 375 (M+H)⁺.
- 3-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)bencenotiol se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 - a partir de 2-etilhexil 3-((3-(1-metil-1*H*-pirazol-4 il)fenil)tio)propanoato (1.80 g, 4.81 mmol), KO^tBu (1.0 M en THF; 14.5 mL, 14.5 mmol), THF (25 mL); rt, 1 h. Aceite color amarillo (0.8 g, 87%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.79 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.85 (s, 3H). LCMS (ESI) *m/z* 191 (M+H)⁺.
- Terc-Butil-((5-((3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (1.0 g, 3.41 mmol), 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencenotiol (0.74 g, 3.89 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.10 g, 3 mol%), Xantphos (0.10 g, 6 mol%), NaO^tBu (0.60 g, 6.24 mmol), tolueno/^tBuOH (5:1, 36 mL); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (70% EtOAc en hexano) produjo un líquido amarillo (0.60 g, 44%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.93-7.83 (m, 1H), 7.78-7.75 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.78-7.43 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.39-4.38 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.37 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 403 (M+H)⁺.

El Ejemplo 116 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) *m*-CPBA (55%; 0.72 g, 2.18 mmol), terc-butil-((5-((3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato (0.40 g, 0.995 mmol) y DCM (10 mL); rt, 3 h. La cromatografía (72% EtOAc en ciclohexano), aceite color marrón (280 mg, 65%); ii) HCl 2 M en Et₂O (3.0 ml), terc-butil-((5-((3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)sulfonyl)tiazol-2-il)metil)carbamato (280 mg, 0.644 mmol) y DCM (3.0 mL); rt, 3 h. La sal de clorhidrato se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ sat. para producir la base libre. La amina cruda se purificó por TLC preparativa (10% MeOH en DCM) para producir un semisólido color marrón (40 mg, 20%). ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.23 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 2H), 7.75 - 7.65 (m, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.78 (s, 2H). ¹³C RMN (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 184.34, 148.12, 142.32, 138.57, 136.98, 134.60, 130.48, 130.17, 127.68, 125.03, 123.98, 121.41, 44.28, 39.40. HRMS (ESI) para C₁₄H₁₅N₄O₂S₂ ([M+H]⁺): Calculado 335.0631; Observado 335.0621.

Ejemplo 117: diclorhidrato de (5-((1-Fenil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl)tiófen-2-il)metanamina

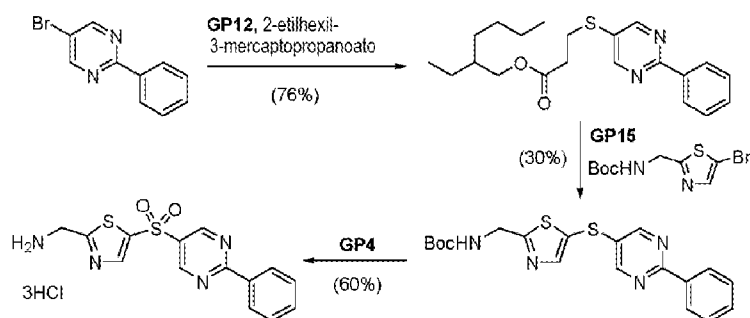


2-Etilhexil 3-((1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de 4-bromo-1-fenil-1*H*-pirazole (2.20 g, 9.86 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.220 g, 2.5 mol%), Xantphos (0.285 g, 5 mol%), 2-etilhexil-3-mercaptopropionato (2.15 g, 9.86 mmol), DIPEA (1.59 mL, 19.7 mmol) y tolueno (10 mL) 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (EtOAc/hexano 5→8%) produjo un aceite color amarillo (2.0 g, 56%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.46 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.00 (t, *J* = 2.9 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.38-1.25 (m, 7H), 0.90-0.86 (m, 6H). LCMS (ESI) *m/z* 361 (M+H⁺).

Terc-Butil-((5-((1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)tio)tiófen-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP15 - a partir de 2-etilhexil 3-((1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)tio)propanoato (1.50 g, 4.16 mmol), NaO^tBu (1.19 g, 12.4 mmol), tolueno/^tBuOH (5:1, 60 mL); rt, 4 h, luego terc-butil-((5-bromotiófen-2-il)metil)carbamato (1.21 g, 4.16 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.380 g, 10 mol%) y Xantphos (0.480 g, 20 mol%); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (EtOAc/hexano 10→12%) produjo un aceite color amarillo (0.34 g, 21%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.00 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36-7.26 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.76 (br s, 1H), 4.37 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 388 (M+H⁺).

El Ejemplo 117 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) *m*-CPBA (55%; 0.606 g, 1.93 mmol), terc-butil-((5-((1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)tio)tiófen-2-il)metil)carbamato (0.340 g, 0.880 mmol) y DCM (10 ml); rt, 3 h. La cromatografía (20% EtOAc en ciclohexano), aceite color marrón (110 mg, 30%); ii) HCl 2 M en Et₂O (3.0 ml), terc-butil-((5-((1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonyl)tiófen-2-il)metil)carbamato (0.11 g, 0.262 mmol) y DCM (7.0 ml); rt, 4 h. La sal de clorhidrato de amina deseada se obtuvo como un sólido blanco (43 mg, 46%) y no requirió purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, OMSO-*d*₆) δ 9.37 (s, 1H), 8.82 (s, 3H), 8.28 (s, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 4.28 (s, 2H). ¹³C RMN (126 MHz, OMSO-*d*₆) δ 144.26, 143.96, 139.84, 138.46, 132.97, 130.71, 130.32, 129.70, 128.00, 126.08, 119.41, 36.63. HRMS (ESI) para C₁₄H₁₁N₂O₂S₂ ([M-NH₂]⁺): Calculado 303.0262; Observado 303.0262.

Ejemplo 118: Triclorhidrato de (5-(2-Penilpirimidin-5-il)sulfonyl)tiazol-2-il)metanamina

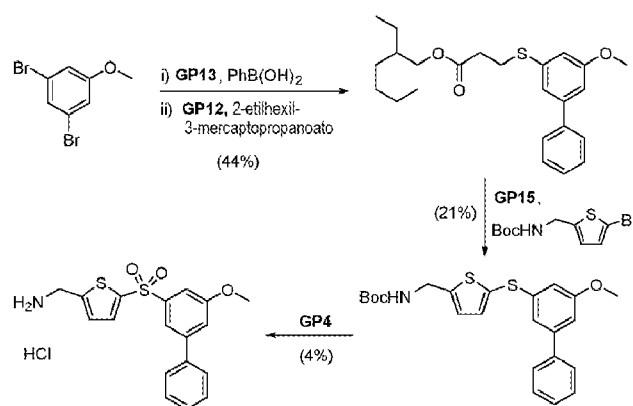


2-Etilhexil 3-((2-fenilpirimidin-5-il)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de 5-bromo-2-fenilpirimidine (1.0 g, 4.25 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (90 mg, 2.5 mol%), Xantphos (200 mg, 5 mol%), 2-etilhexil-3-mercaptopropionato (0.91 g, 4.25 mmol), DIPEA (1.5 mL, 8.61 mmol) y tolueno (25 mL), 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (4% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (1.2 g, 76%). LCMS (ESI) m/z 373 (M+H)⁺.

Terc-Butil-((5-((2-fenilpirimidin-5-il)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP15 - a partir de 2-etilhexil 3-((2-fenilpirimidin-5-il)tio)propanoato (1.0 g, 2.68 mmol), NaO^tBu (0.640 g, 6.72 mmol), tolueno/^tBuOH (4:1, 25 mL); rt, 4 h, luego terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (0.780 g, 2.68 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.240 g, 10 mol%) y XantPhos (0.30 g, 20 mol%); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (40% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (0.30 g, 30%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.67 (s, 2H), 8.40-8.38 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.49-7.48 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 4.59 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H). LCMS (ESI) m/z 401 (M+H)⁺.

El Ejemplo 118 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) *m*-CPBA (55%; 0.34 g, 0.99 mmol), terc-butil-((5-((2-fenilpirimidin-5-il)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato (0.180 g, 0.450 mmol) y DCM (10 mL); rt, 3 h. La cromatografía (50% EtOAc en ciclohexano), sólido color amarillo (140 mg, 70%); ii) HCl 2 M en Et₂O (3.0 mL), terc-butil-((5-((2-fenilpirimidin-5-il)sulfonil)tiazol-2-il)metil)carbamato (0.140 g, 0.320 mmol) y DCM (10.0 mL); rt, 3 h. La sal de clorhidrato de amina deseada se obtuvo como un sólido blanco (50 mg, 50%) y no requirió purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, OMSO-*d*₆) δ 9.50 (s, 2H), 9.01 (s, 3H), 8.74 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.69 - 7.53 (m, 3H), 4.51 (s, 2H). ¹³C RMN (126 MHz, OMSO-*d*₆) δ 171.05, 166.62, 156.84, 148.64, 139.07, 135.32, 133.50, 132.74, 129.12, 128.87, 39.69. HRMS (ESI) para C₁₄H₁₃N₄O₂S₂ ([M+H]⁺): Calculado 333.0480; Observado 333.0472.

Ejemplo 119: Clorhidrato de (5-((5-Metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)tiofen-2-il)metanamina



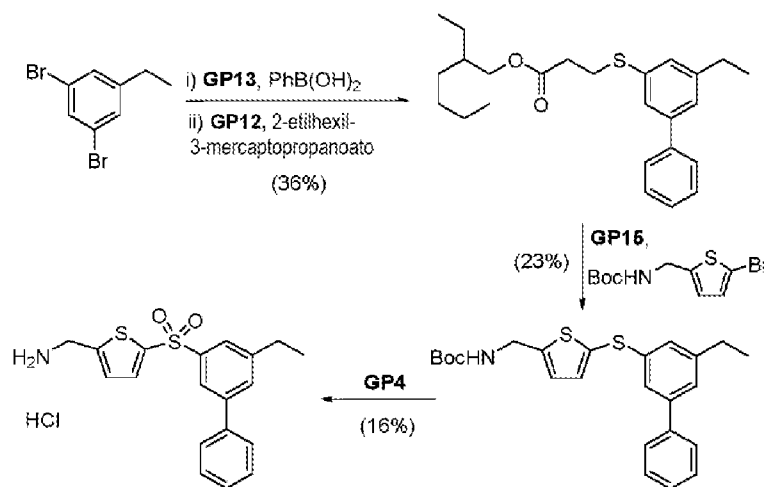
3-Bromo-5-metoxi-1,1'-bifenil se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - a partir de 1,3-dibromo-5-metoxibenceno (6.50 g, 24.4 mmol), ácido fenilborónico (2.08 g, 17.0 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.40 g, 5 mol%), Na_2CO_3 (6.47 g, 61.0 mmol), tolueno (70 mL), etanol (7.0 mL) y agua (7.0 mL); 100 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (hexano) produjo un aceite incoloro (4.1 g, contenía una pequeña cantidad de impureza), que se utilizó en la transformación posterior como una mezcla impura. ¹H RMN de una fracción cromatográfica pura (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.55-7.53 (m, 2H), 7.43-7.42 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.32-7.31 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H).

2-Etilhexil 3-((5-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.356 g, 2.5 mol%), Xantphos (0.450 g, 5 mol%), 2-etilhexil-3-mercaptopropanoato (3.40 g, 15.6 mmol), DIPEA (5.40 mL, 31.1 mmol) y tolueno (40 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (EtOAc/hexano 0→1%) produjo un aceite color amarillo (3.0 g, 44% en 2 pasos). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.94 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.25 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.51-1.49 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 8H), 0.84-0.81 (m, 6H). LCMS (ESI) m/z 401.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Terc-Butil-((5-((5-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)tiofen-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP15 - a partir de 2-etilhexil 3-((5-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)propanoato (1.50 g, 3.74 mmol), NaO^tBu (1.19 g, 12.4 mmol), tolueno/ $^t\text{BuOH}$ (5:1, 60 mL); rt, 4 h, luego terc-butil-((5-bromotiofen-2-il)metil)carbamato (1.21 g, 4.14 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.38 g, 10 mol%), Xantphos (0.48 g, 20 mol%); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (EtOAc/hexano 10→12%) produjo un aceite color amarillo (0.34 g, 21%). LCMS (ESI) m/z 311 ($\text{M}-\text{BocNH}$) $^+$.

El Ejemplo 119 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) m-CPBA (55%; 0.53 g, 1.70 mmol), terc-butil-((5-((5-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)tiofen-2-il)metil)carbamato (0.33 g, 0.771 mmol) y DCM (10 mL); rt, 3 h. La cromatografía (EtOAc/hexano 20%), aceite color marrón (24 mg, 6.8%); ii) HCl 2 M en EtzO (3.0 ml), terc-butil-((5-((5-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonyl)tiofen-2-il)metil)carbamato (24 mg, 52.2 μmol) y DCM (3.0 ml); rt, 4 h. Se obtuvo un sólido blanco (12 mg, 59%) sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) δ 7.79 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 3H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.31 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.92 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, Metanol- d_4) δ 162.23, 145.77, 145.70, 145.11, 144.81, 140.20, 135.16, 131.54, 130.20, 129.64, 128.13, 118.99, 118.87, 112.01, 56.53, 38.47. HRMS (ESI) para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{S}_2$ [$\text{M}-\text{NH}_2$] $^+$: Calculado 343.0462; Observado 343.0466.

Ejemplo 120: Clorhidrato de (5-((5-Etil-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonyl)tiofen-2-il)metanamina



3-Bromo-5-etil-1,1'-bifenil se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - a partir de 1,3-dibromo-5-ethybenceno (1.50 g, 5.68 mmol), ácido fenilborónico (0.62 g, 5.08 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.65 g, 10 mol%), Na_2CO_3 (1.20 g, 11.3 mmol), 1,4-dioxano (15 mL), etanol (7.0 mL) y agua (5.6 ml); 100 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (hexano) produjo un aceite color amarillo (0.63 g, 47%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 7.68-7.64 (m, 3H), 7.51-7.39 (m, 5H), 2.68-2.66 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

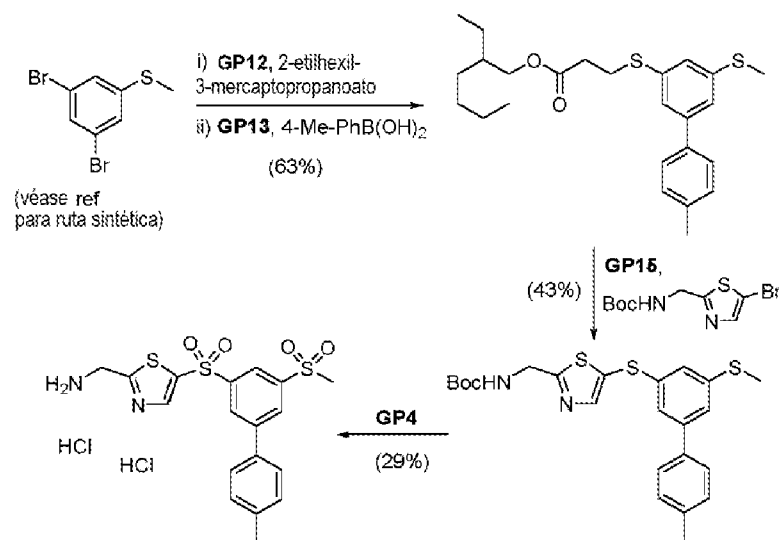
2-Etilhexil 3-((5-etil-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)propanoato se sintetizó según procedimientos generales GP12 - a partir de 3-bromo-5-etil-1,1'-bifenil (0.90 g, 3.42 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (79.0 mg, 2.5 mol%), Xantphos (100 mg, 5 mol%), 2-etilhexil-3-mercaptopropanoato (0.750 g, 3.44 mmol), DIPEA (1.18 ml, 6.79 mmol) y tolueno (12 ml); 110 °C, 16 h. La cromatografía (EtOAc/hexano 5→8%) produjo un aceite color amarillo (1.35 g, 98%). ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ : 7.56 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.45-7.34 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.22 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.72-2.64 (m, 4H), 1.51-1.49 (m, 1H), 1.38-1.26 (m, 11H), 0.91-0.86 (m, 6H). LCMS (ESI) m/z 399 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Terc-Butil-((5-((5-etil-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)tiofen-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP15 - a partir de 2-etilhexil 3-((5-etil-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)propanoato (1.40 g, 3.51 mmol), NaO^tBu (1.01 g, 10.5 mmol), tolueno/ $^t\text{BuOH}$ (5:1, 60 mL); rt, 4 h, luego terc-butil-((5-bromotiofen-2-il)metil)carbamato (1.03 g, 3.53 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.320 g, 10 mol%), Xantphos (0.407 g, 20 mol%); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (EtOAc/hexano 10→12%) produjo un aceite color amarillo (0.35 g, 23%). ^1H RMN (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 7.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.38-7.28 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 4.29 (dd, *J* = 22.8, 5.6 Hz, 2H), 2.61 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.16 (t, *J* = 13.6 Hz, 3H). LCMS (ESI) *m/z* 309 (M-BocNH)⁺.

El Ejemplo 120 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) m-CPBA (55%; 0.567 g, 1.81 mmol), terc-butil-((5-((5-etil-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)tiófen-2-il)metil)carbamato (0.350 g, 0.822 mmol) y DCM (15 mL); rt, 3 h. La Purificación cromatográfica (20% EtOAc en hexano) produjo a aceite color marrón (100 mg, 27%); ii) HCl 2 M en Et₂O (6.0 mL), terc-butil-((5-((5-etil-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonyl)tiófen-2-il)metil)carbamato (75 mg, 0.164 mmol) y DCM (3.0 mL); rt, 4 h. Se obtuvo un sólido blanco (35 mg, 59%) sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.98 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.79 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, Metanol-*d*₄) δ 148.46, 146.00, 144.99, 144.33, 143.76, 140.40, 134.99, 133.03, 131.51, 130.21, 129.45, 128.13, 126.18, 124.13, 38.46, 29.68, 15.89. HRMS (ESI) para C₁₉H₁₇O₂S₂ ([M-NH₂]⁺): Calculado 341.0670; Observado 341.0667.

Ejemplo 121: Diclorhidrato de (5-((4'-Metil-5-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonyl)tiazol-2-il)metanamina



Ref - (Van Bierbeek et al 1998).

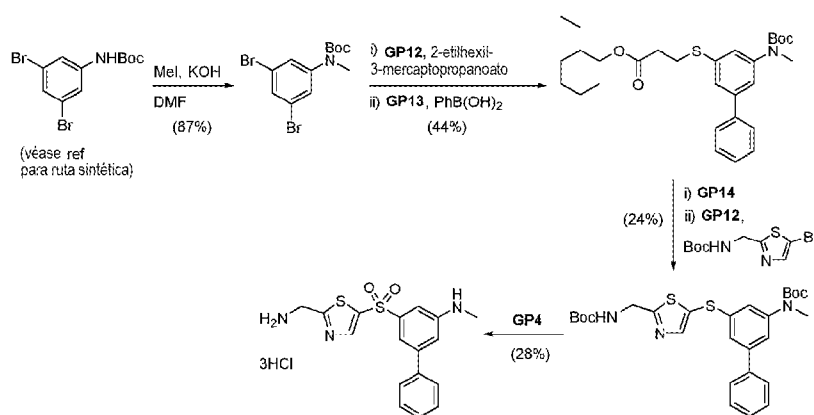
2-Etilhexil 3-((3-bromo-5-(metiltio)fenil)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de (3,5-dibromofenil)(metil)sulfano (3.0 g, 10.6 mmol), Pd₂(dba)₃ (243 mg, 2.5 mol%), Xantphos (300 mg, 5 mol%), 2-etilhexil-3-mercaptopropionato (1.85 g, 8.49 mmol), DIPEA (2.73 mL, 15.7 mmol) y tolueno (30 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (5% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (2.50 g, 70%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 3.94 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 8H), 0.86-0.82 (m, 6H). LCMS (ESI) *m/z* 419 (M+H)⁺.

2-Etilhexil 3-((4'-metil-5-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - a partir de 2-etilhexil 3-((3-bromo-5-(metiltio)fenil)tio)propanoato (1.30 g, 3.10 mmol), ácido fenilborónico (0.500 g, 4.10 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.350 g, 10 mol%), 2M Na₂CO₃ (3 mL, 6.0 mmol), 1,4-dioxano (15 mL); 100 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (30% EtOAc/hexano) produjo un aceite color amarillo (1.20 g, 90%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.28-7.24 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 3.92 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.26-1.16 (m, 8H), 0.83-0.79 (m, 6H). LCMS (ESI) *m/z* 431 (M+H)⁺.

Terc-Butil-((5-((4'-metil-5-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP15 - a partir de 2-etilhexil 3-((4'-metil-5-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)propanoato (700 mg, 1.62 mmol), NaO^tBu (390 mg, 4.06 mmol), tolueno/BuOH (3:1, 40 mL); rt, 4 h, luego terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (470 mg, 1.60 mmol), Pd₂(dba)₃ (14 mg, 1 mol%), Xantphos (18 mg, 2 mol%); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (45% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (320 mg, 43%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.99 (s, 1H), 7.79 (br, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.37 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 459 (M+H)⁺.

El Ejemplo 121 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) *m*-CPBA (55%; 1.09 g, 3.47 mmol), *tert*-butil-((5-((4'-metil-5-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato (0.320 g, 0.697 mmol) y DCM (10 mL); rt, 3 h. La Purificación cromatográfica (50% EtOAc en hexano) produjo a aceite color marrón (0.160 g, 44%); ii) HCl 2 M en Et₂O (4.0 mL), *tert*-butil-((5-((4'-metil-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)tiazol-2-il)metil)carbamato (80 mg, 0.153 mmol) y DCM (10.0 mL); rt, 4 h. Se obtuvo un sólido blanco (50 mg, 66%) sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.56 (s, 1H), 8.49 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.48 - 8.41 (m, 2H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, Metanol-*d*₄) δ 171.15, 149.57, 146.12, 144.89, 144.70, 141.58, 140.98, 135.43, 131.70, 131.17, 130.85, 128.22, 125.25, 44.00, 41.18, 21.19. HRMS (ESI) para C₁₈H₁₉N₂O₄S₃ ([M+H]⁺): Calculado 423.0507; Observado 423.0496.

Ejemplo 122: Triclorhidrato de 5-((2-(Aminometil)tiazol-5-il)sulfonil)-*N*-metil-[1,1'-bifenil]-3-amina



Ref - (Schweighauser et al, 2015)

Una mezcla de *tert*-butil-(3,5-dibromofenil)carbamato (3.00 g, 8.54 mmol), KOH (1.70 g, 30.4 mmol) fueron tomadas en DMF (15 mL) luego MeI (0.80 mL, 12.8 mmol) se añadió agitada a rt durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂S₂SO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó por combi flash (10% EtOAc en hexano) para producir *tert*-butil-(3,5-dibromofenil)(metil)carbamato como un aceite incoloro (2.70 g, 87%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.63-7.62 (m, 1H), 7.58-7.57 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.41 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 264 (M-Boc+2H)⁺.

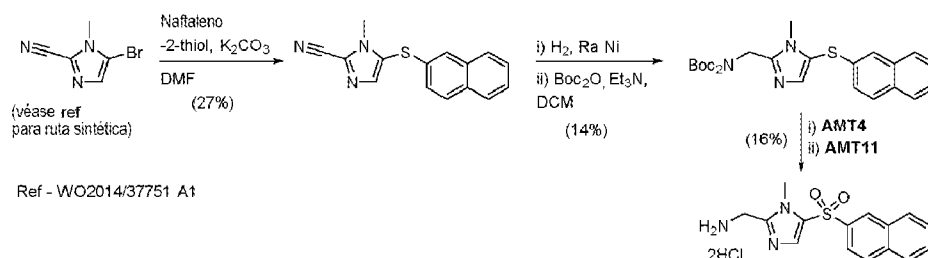
2-Etilhexil 3-((3-bromo-5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)fenil)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de *tert*-butil-(3,5-dibromofenil)(metil)carbamato (2.00 g, 5.48 mmol), Pd₂(dba)₃ (125 mg, 2.5 mol%), Xantphos (150 mg, 5 mol%), 2-etilhexil-3-mercaptopropionato (1.19 g, 5.45 mmol), DIPEA (2.0 mL, 11.5 mmol) y tolueno (30 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (12% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (1.30 g, 47%). LCMS (ESI) *m/z* 446 (M-Boc+2H)⁺.

2-Etilhexil 3-((5-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - a partir de 2-etilhexil 3-((3-bromo-5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)fenil)tio)propanoato (1.30 g, 2.58 mmol), ácido fenilborónico (0.470 g, 3.88 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.350 g, 10 mol%), 2M Na₂CO₃ (2.58 mL, 5.16 mmol), 1,4-tolueno (20 mL); 100 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (15% EtOAc en hexano) produjo un sólido blanco (1.20 g, 93%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.56 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.46-7.37 (m, 4H), 7.31-7.23 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.51-1.49 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.36-1.27 (m, 8H), 0.89-0.86 (m, 6H). LCMS (ESI) *m/z* 444 (M-Boc+2H)⁺.

Tert-Butil-5-((2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-5-il)tio)-[1,1'-bifenil]-3-il(metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) 2-etilhexil 3-((5-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)propanoato (0.80 g, 1.60 mmol), KO^tBu (1.0 M en THF; 4.70 mL, 4.70 mmol), THF (25 mL); rt, 1 h; ii) Pd₂(dba)₃ (150 mg, 0.170 mmol), Xantphos (190 mg, 0.330 mmol), *tert*-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (0.50 g, 1.71 mmol), NaO^tBu (0.40 g, 4.17 mmol) y tolueno/^tBuOH (4:1; 25 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (35% EtOAc en hexano) produjo a aceite color marrón (200 mg, 24%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.99 (s, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.59-7.37 (m, 4H), 7.29 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.38 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.36 (s, 18H). %. LCMS (ESI) *m/z* 528 (M+H)⁺.

El Ejemplo 122 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) a partir de *m*-CPBA (55%; 0.280 g, 0.892 mmol), *tert*-butil-(5-((2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-5-il)tio)-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)carbamato (200 mg, 0.379 mmol) y DCM (10 mL); rt, 3 h. La Purificación cromatográfica (40% EtOAc en hexano) produjo un sólido color amarillo (110 mg, 52%); ii) HCl 2 M en Et₂O (3.0 mL), *tert*-butil-(5-((2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-5-il)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)carbamato (110 mg, 0.196 mmol) y DCM (10.0 mL); rt, 4 h. Se obtuvo un sólido blanco (50 mg, 53%) sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.53 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.71 (t, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.17 (s, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, Metanol-*d*₄) δ 170.95, 149.41, 146.60, 145.10, 141.90, 141.63, 138.69, 130.44, 130.36, 128.32, 126.18, 125.77, 119.59, 41.34, 37.04. HRMS (ESI) para C₁₇H₁₈N₃O₂S₂ ([M+H]⁺): Calculado 360.0840; Observado 360.0848.

REFERENCE Ejemplo 123: Diclorhidrato de (1-Metil-5-(naftalen-2-ilsulfonil)-1H-imidazol-2-il)metanamina

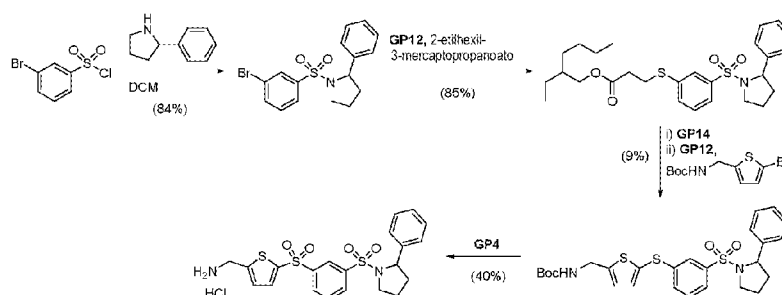


Una solución de 5-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-carbonitrilo (1.80 g, 9.68 mmol), K₂CO₃ (1.97 g, 14.3 mmol) y naftalen-2-tiol (1.82 g, 11.4 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 120 °C durante 16 h. Después de llegar a RT, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, solución de salmuera saturada, se secó sobre Na₂S₂O₄ y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (20% EtOAc en hexano) para producir 1-metil-5-(naftalen-2-iltio)-1H-imidazol-2-carbonitrilo como sólido color amarillo claro (0.70 g, 27%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90-7.84 (m, 3H), 7.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H); LCMS (ESI) *m/z* 266 [M+H]⁺.

Una mezcla de 1-metil-5-(naftalen-2-iltio)-1H-imidazol-2-carbonitrilo (0.70 g, 2.64 mmol) y Raney-Ni (suspensión en H₂O; 0.7 g) en MeOH (20 mL) Se agitó bajo presión de H₂ (50 psi) a rt durante 16 h y luego se filtró a través de celite. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo amina se disolvió en DCM (20 ml). Et₃N (0.71 ml, 5.09 mmol) y DMAP (0.31 g, 2.54 mmol) se añadieron, seguido por Boc₂O (1.13 g, 5.18 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante 16 h antes de diluir con DCM. La solución se lavó con NaHCO₃ saturado, H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂S₂O₄ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (30% EtOAc en hexano) para producir di-*tert*-butil((1-metil-5-(naftalen-2-iltio)-1H-imidazol-2-il) metil)carbamato (0.17 g, 14%) como un aceite color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.89-7.85 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (br, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.40 (s, 18H). LCMS (ESI) *m/z* 470 [M+H]⁺.

El Ejemplo 123 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales AMT4 y GP4 - a partir de i) di-*tert*-butil((1-metil-5-(naftalen-2-iltio)-1H-imidazol-2-il) metil)carbamato (0.17 g, 0.362 mmol), *m*-CPBA (55%; 0.160 g, 0.510 mmol), DCM (20 ml); rt, 3 h. ii) HCl 1 M en Et₂O (4.0 mL), DCM (10 mL); rt, 2 h. Se obtuvo un sólido de color marrón claro (22 mg, 16%) sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.66 (br, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 2H), 7.77 - 7.64 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.71 (s, 3H). HRMS (ESI) para C₁₅H₁₃N₂O₂S ([M-NH₂]⁺): Calculado 285.0698; Observado 285.0692.

Ejemplo 124: Clorhidrato de (5-((3-((2-Penilpirrolidin-1-il)sulfonil)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metanamina



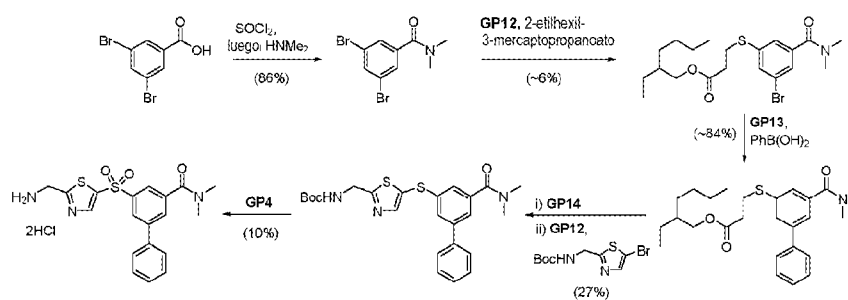
2-Penilpirrolidina (1.72 g, 11.7 mmol) se añadió a una solución de cloruro de 3-bromobencenosulfonilo (1.50 g, 5.88 mmol) en DCM (25 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a rt durante 4 h antes se diluyó con DCM. La solución orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂S₂O₄ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (20% EtOAc en hexano) para producir 1-((3-bromofenil)sulfonyl)-2-fenilpirrolidina como líquido amarillo (1.80 g, 84%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.58 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.32-7.30 (m, 4H), 7.26-7.22 (m, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.40-3.31 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.61-1.56 (m, 1H). LCMS (ESI) *m/z* 366 (M+H)⁺.

2-Etilhexil 3-((3-((2-fenilpirrolidin-1-il)sulfonyl)fenil)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de 1-((3-bromofenil)sulfonyl)-2-fenilpirrolidina (1.80 g, 4.92 mmol), Pd₂(dba)₃ (112 mg, 0.122 mmol), Xantphos (140 mg, 0.242 mmol), 2-etilhexil 3-mercaptopropanoato (1.07 g, 4.91 mmol), DIPEA (1.80 mL, 10.4 mmol) y tolueno (25 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (25% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (2.10 g, 85%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.66-7.55 (m, 4H), 7.32-7.29 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 1H), 4.79-4.76 (m, 1H), 3.93 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.39-3.30 (m, 1H), 3.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.33-1.22 (m, 8H), 0.84-0.81 (m, 6H). LCMS (ESI) *m/z* 504 (M+H)⁺.

Terc-Butil-((5-((3-((2-fenilpirrolidin-1-il)sulfonyl)fenil)tio)tiofen-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) 2-etilhexil 3-((3-((2-fenilpirrolidin-1-il)sulfonyl)fenil)tio)propanoato (1.50 g, 2.98 mmol), KO^tBu (1.0 M en THF; 8.92 mL, 8.92 mmol), THF (25 mL); rt, 1 h. ii) Pd₂(dba)₃ (220 mg, 0.241 mmol), Xantphos (280 mg, 0.484 mmol), terc-butyl-((5-bromotiofen-2-il)metil)carbamato (0.730 g, 2.50 mmol), NaO^tBu (0.360 g, 3.75 mmol) y tolueno/^tBuOH (4:1; 25 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (50% EtOAc en hexano) produjo un sólido color marrón (120 mg, 9%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.62-7.52 (m, 4H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.32-7.23 (m, 5H), 7.05 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.30 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.55-3.40 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 1H), 1.37 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 431 (M-Boc+2H)⁺.

El Ejemplo 124 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) terc-Butil-((5-((3-((2-fenilpirrolidin-1-il)sulfonyl)fenil)tio)tiofen-2-il)metil)carbamato (0.120 g, 0.226 mmol), m-CPBA (55%; 0.150 g, 0.478 mmol), DCM (10 mL); rt, 3 h. ii) HCl 1 M en Et₂O (5.0 mL), DCM (10 mL); rt, 3 h. Se obtuvo un sólido blanco (45 mg, 40%) sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.26 - 8.16 (m, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.83 - 7.69 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.13 (m, 5H), 4.78 (dd, *J* = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.64 (ddd, *J* = 10.0, 7.0, 5.5 Hz, 1H), 3.51 (dt, *J* = 10.1, 7.0 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.70 (m, 1H). ¹³C RMN (126 MHz, Metanol-*d*₄) δ 145.83, 144.44, 144.15, 143.69, 141.65, 135.75, 133.18, 132.21, 131.79, 129.29, 128.24, 127.37, 126.73, 65.15, 50.72, 49.21, 49.00, 48.82, 38.37, 37.05, 25.05. HRMS (ESI) para C₂₁H₂₀NO₄S₃ ([M-NH₂]⁺): Calculado 446.0554; Observado 446.0537.

Ejemplo 125: Diclorhidrato de 5-((2-(Aminometil)tiazol-5-il)sulfonyl)-N,N-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



SOCl₂ (20.6 mL, 286 mmol) se añadió a ácido 3,5-dibromobenzoico (4.0 g, 14.3 mmol) a rt, y la mezcla se agitó a reflujo for 4 h antes se enfrió hasta rt. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. para dar el cloruro de ácido correspondiente. 40% de solución de dimetil amina en agua (40 mL) se añadió gota a gota a 0 °C, y la mezcla se agitó a rt durante 16 h antes se diluyó con EtOAc. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂S₂O₄ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (50% EtOAc en hexano) para producir la 3,5-dibromo-N,N-dimetilbenzamida deseada (3.70 g, 86%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.93 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.87 (s, 3H). LCMS (ESI) *m/z* 307 (M+H)⁺.

2-Etilhexil 3-((3-bromo-5-(dimetilcarbamoyl)fenil)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de 3,5-dibromo-N,N-dimetilbenzamida (3.7 g, 12.1 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.27 g, 2.5 mol%), Xantphos (0.35 g, 5 mol%), 2-etilhexil-3-mercaptopropionato (2.64 g, 12.1 mmol), DIPEA (4.47 mL, 24.2

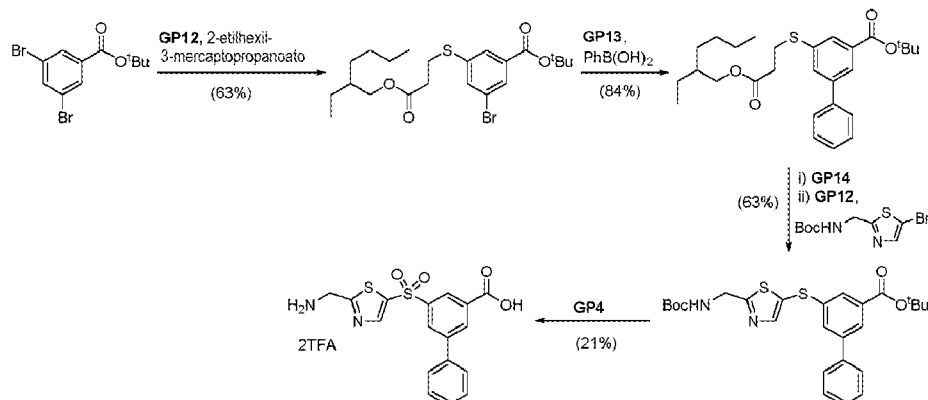
mmol) y tolueno (40 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (55% EtOAc en hexano) produjo el compuesto deseado como un aceite color amarillo (-50% de pureza; 6.0 g, -56%). LCMS (ESI) m/z 444 (M+H)⁺.

2-Etilhexil 3-((5-(dimetilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - a partir de 2-etilhexil 3-((3-bromo-5-(dimetilcarbamoil)fenil)tio)propanoato (-50% de pureza; 2.0 g, ~2.25 mmol), ácido fenilborónico (0.81 g, 6.75 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.26 g, 5 mol%), 2 M Na₂CO₃ (4.5 mL, 9.0 mmol), tolueno (25 mL); 100 °C, 16 h. HPLC Preparativa (0.1% TFA en CH₃CN) produjo un aceite incoloro (0.80 g, -84%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 4H), 7.31 (s, 1H), 3.95 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.66 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.52-1.50 (m, 1H), 1.29-1.21 (m, 8H), 0.83-0.80 (m, 6H). LCMS (ESI) m/z 442 (M+H)⁺.

Terc-Butil-((5-((5-(dimetilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) 2-etilhexil 3-((5-(dimetilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)propanoato (0.70 g, 1.58 mmol), KO^tBu (1.0 M en THF; 4.76 mL, 4.76 mmol), THF (25 mL); -78 °C, 30 min. ii) Pd₂(dba)₃ (0.24 g, 10 mol%), Xantphos (0.31 g, 20 mol%), terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (0.79 g, 2.72 mmol), terc-butoxido de sodio (0.39 g, 4.08 mmol) y tolueno/^tBuOH (4:1, 25 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (64% EtOAc en hexano) produjo un sólido color marrón (0.30 g, 27%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.16 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.37 (s, 9H). LCMS (ESI) m/z 370 (M-Boc+H)⁺.

El Ejemplo 125 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) *m*-CPBA (55%; 0.43 g, 1.41 mmol), terc-butil-((5-((5-(dimetilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato (0.30 g, 0.640 mmol) y DCM (15 mL); rt, 3 h. La cromatografía (66% EtOAc en ciclohexano), pale sólido color amarillo (0.10 g, 31%); ii) HCl 1 M en Et₂O (3.0 mL), terc-butil-((5-((5-(dimetilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)tiazol-2-il)metil)carbamato (0.10 g, 0.199 mmol) y DCM (10 mL); rt, 3 h. Sólido obtenido (25 mg, 31%) sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.48 (br, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 - 7.90 (m, 2H), 7.76 - 7.58 (m, 2H), 7.56 - 7.36 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.03 (br, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, Metanol-*d*₄) δ 170.51, 149.15, 144.76, 143.62, 142.13, 139.75, 139.01, 132.09, 130.32, 129.92, 128.26, 127.49, 125.75, 42.20, 40.63, 36.09. HRMS (ESI) para C₁₉H₂₀N₃O₃S₂ ([M+H]⁺): Calculado 402.0946; Observado 402.0938.

Ejemplo 126: ditrifluoroacetato de ácido 5-((2-(Aminometil)tiazol-5-il)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico



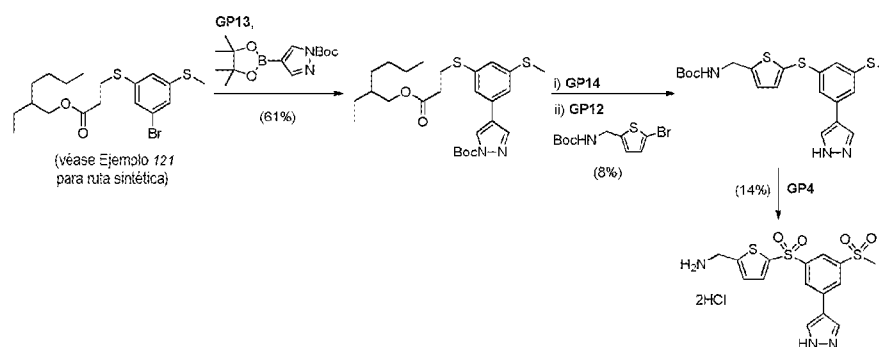
Terc-butil-3-bromo-5-((3-((2-etilhexil)oxi)-3-oxopropil)tio)benzoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de terc-butil-3,5-dibromobenzoato (2.7 g, 8.03 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.18 g, 2.5 mol%), Xantphos (0.23 g, 5 mol%), 2-etilhexil-3-mercaptopropanoato (1.75 g, 8.03 mmol), DIPEA (2.96 mL, 16.06 mmol) y tolueno (30 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (5% EtOAc en hexano) produjo un sólido color naranja pálido (2.4 g, 63%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.70 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 3.94 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.27 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.65 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 8H), 0.86-0.81 (m, 6H). LCMS (ESI) m/z 417 (M-^tBu+2H)⁺.

Terc-butil-5-((3-((2-etilhexil)oxi)-3-oxopropil)tio)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - a partir de terc-butil-3-bromo-5-((3-((2-etilhexil)oxi)-3-oxopropil)tio)benzoato (2.4 g, 5.07 mmol), ácido fenilborónico (0.73 g, 6.08 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.29 g, 5 mol%), 2 M Na₂CO₃ (5 mL, 10.14 mmol), tolueno (30 mL); 100 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (8% EtOAc en hexano) produjo un aceite incoloro (2.0 g, 84%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.93 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.39-7.38 (m, 1H), 4.04-4.0 (m, 2H), 3.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.40-1.38 (m, 1H), 1.38-1.27 (m, 8H), 0.89-0.85 (m, 6H). LCMS (ESI) m/z 415 (M-^tBu+2H)⁺.

Terc-butil-5-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-5-il)tio)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) terc-butil-5-((3-((2-etilhexil)oxi)-3-oxopropil)tio)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato (1.8 g, 3.82 mmol), KO^tBu (1.0 M en THF; 11.4 mL, 11.4 mmol), THF (25 mL); -78 °C, 1 h. ii) Pd₂(dba)₃ (0.41 g, 10 mol%), Xantphos (0.52 g, 20 mol%), terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (1.33 g, 4.54 mmol), NaO^tBu (0.72 g, 7.50 mmol) y tolueno/^tBuOH (4:1, 25 mL); 110 °C, 16 h. La Cromatografía (30% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (1.2 g, 63%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.95 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.75 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.76-7.65 (m, 3H), 7.51-7.21 (m, 3H), 4.40 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.37 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 499 (M+H)⁺.

El Ejemplo 126 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) m-CPBA (55%; 1.65 g, 5.28 mmol), terc-butil-5-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-5-il)tio)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato (1.2 g, 2.40 mmol) y DCM (20 mL); rt, 3 h. La cromatografía (35% EtOAc en ciclohexano), pale sólido color amarillo (0.60 g, 47%); ii) TFA (3.0 mL), terc-butil-5-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-5-il)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato (50 mg, 0.094 mmol) y DCM (10 mL); rt, 6 h. El precipitado formado se recogió mediante filtración, lavando con éter dietílico, para producir un sólido blanco (25 mg, 44%) como una sal de TFA. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.57 - 8.49 (m, 3H), 8.41 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 4.55 (s, 2H). ¹³C RMN (126 MHz, Metanol-*d*₄) δ 170.84, 167.32, 149.10, 145.01, 143.96, 142.16, 139.18, 134.79, 134.27, 130.43, 130.22, 130.06, 128.20, 127.92, 41.13. HRMS (ESI) para C₁₇H₁₂NO₄S₂ ([M-NH₂]⁺): Calculado 358.0208; Observado 358.0211.

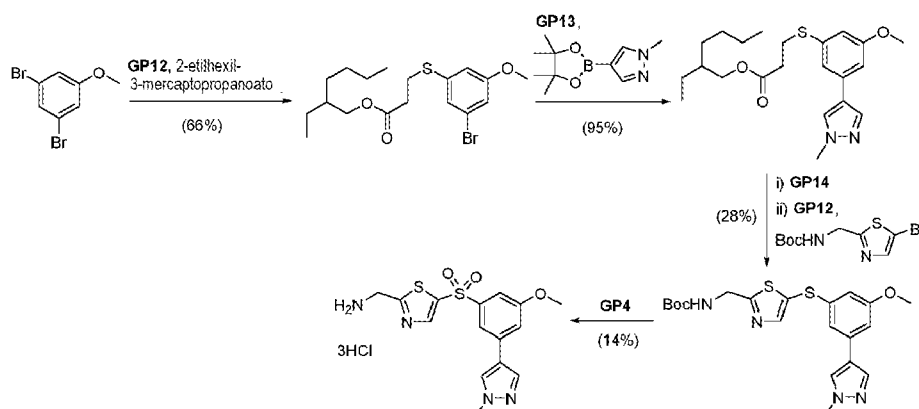
Ejemplo 127: Dihidrocloruro de (5-((3-(Metilsulfonil)-5-(1H-pirazol-4-il)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metanamina



Terc-butil-4-(3-((3-((2-etilhexil)oxi)-3-oxopropil)tio)-5-(metiltio)fenil)-1H-pirazol-1-carboxilato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - a partir de 2-etilhexil 3-((3-bromo-5-(metiltio)fenil)tio)propanoato (3.0 g, 7.15 mmol), pinacol éter de ácido 1-Boc-pirazol-4-borónico (5.25 g, 17.8 mmol), PdCl₂(dppf)₂.DCM (0.58 g, 10 mol%), 2 M Na₂CO₃ (14.1 mL, 28.2 mmol), 1,4-dioxano/agua (35:15 mL); 100 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (30% EtOAc en hexano) produjo a aceite color marrón (2.2 g, 61%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.29 (br, 1H), 7.99 (br, 1H), 7.33 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 3.95 (s, 5H), 3.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.51-1.50 (m, 1H), 1.40-1.19 (m, 17H), 0.84-0.81 (m, 6H). LCMS (ESI) *m/z* 407 (M-Boc+H)⁺.

Terc-Butil-((5-((3-(metiltio)-5-(1H-pirazol-4-il)fenil)tio)tiofen-2-il)metil) carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) terc-butil-4-(3-((3-((2-etilhexil)oxi)-3-oxopropil)tio)-5-(metiltio)fenil)-1H-pirazol-1-carboxilato (2.2 g, 4.35 mmol), KO^tBu (1.0 M en THF; 13 mL, 13.0 mmol), THF (13 mL); -78 °C, 20 min. ii) Pd₂(dba)₃ (0.156 g, 2.5 mol%), Xantphos (0.193 g, 5 mol%), terc-butil-((5-bromotiofen-2-il)metil)carbamato (1.98 g, 6.78 mmol), DIPEA (2.38 mL, 13.6 mmol) y tolueno/^tBuOH (3:1, 40 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (50% EtOAc en hexano) produjo un sólido color amarillo pálido (0.15 g, 8%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.0 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.55 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.37 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 434 (M+H)⁺.

El Ejemplo 127 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) m-CPBA (55%; 0.408 g, 1.30 mmol), terc-butil-((5-((3-(metiltio)-5-(1H-pirazol-4-il)fenil)tio)tiofen-2-il)metil)carbamato (0.15 g, 0.346 mmol) y DCM (20 mL); rt, 3 h. La cromatografía (50% EtOAc en ciclohexano), pale sólido color amarillo (65 mg, 38%); ii) HCl 1 M en Et₂O (4.0 mL), terc-butil-((5-((3-(metilsulfonil)-5-(1H-pirazol-4-il)fenil)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato (65 mg, 0.140 mmol) y DCM (5.0 mL); rt, 2 h. Sólido blancuzco obtenido (24 mg, 37%) sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.89 - 8.38 (m, 8H), 8.24 - 7.94 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.34 (s, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 146.10, 143.26, 143.21, 141.04, 136.82, 135.07, 132.47 (br), 130.82, 128.10, 127.18, 121.31, 118.39, 42.97, 36.68. HRMS (ESI) para C₁₅H₁₃N₂O₄S₃ ([M-NH₂]⁺): Calculado 381.0037; Observado 381.0031.

Ejemplo 128: Triclorhidrato de (5-((3-Metoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)sulfonil)tiazol-2-il)metanamina

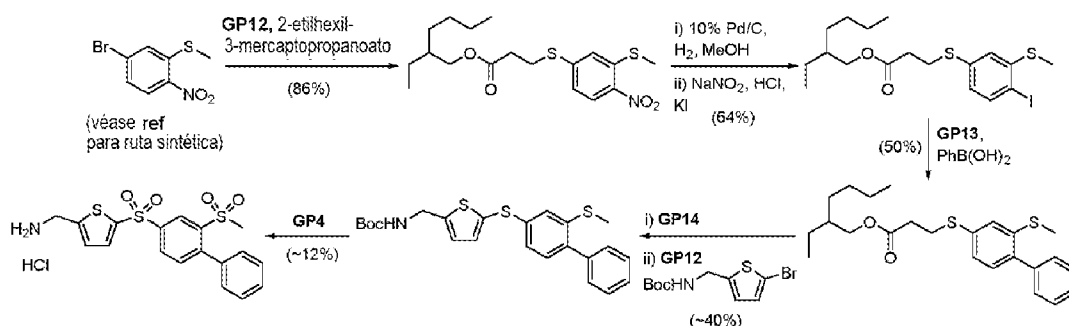
2-Etilhexil 3-((3-bromo-5-metoxifenil)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de 1,3-dibromo-5-metoxibenceno (3.0 g, 11.3 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.25 mg, 2.5 mol%), Xantphos (0.32 mg, 5 mol%), 2-etilhexil-3-mercaptopropionato (1.96 g, 9.02 mmol), DIPEA (4.15 mL, 23.9 mmol) y tolueno (30 mL); 110 °C, 8 h. La cromatografía (12% EtOAc en hexano) produjo un sólido color naranja pálido (2.4 g, 66%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.05 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.21 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.52-1.50 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 8H), 0.87-0.82 (m, 6H). LCMS (ESI, -ve) m/z 217/219 ($\text{M}-\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_2$)⁻.

2-Etilhexil 3-((3-metoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - a partir de 2-etilhexil 3-((3-bromo-5-metoxifenil)tio)propanoato (2.0 g, 4.96 mmol), pinacol éter del ácido 1-metilpirazol-4-borónico (1.50 g, 7.44 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.20 g, 5 mol%), Cs_2CO_3 (4.0 g, 12.4 mmol), 1,4-dioxano:H₂O (6:1, 35 mL); 100 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (52% EtOAc en hexano) produjo un aceite incoloro (1.9 g, 95%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.18 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.08 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.97-6.96 (m, 1H), 6.69 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.51-1.50 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 8H), 0.85-0.81 (m, 6H). LCMS (ESI) m/z 405 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Terc-Butil-((5-((3-metoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)tio)tiazol-2-il)metil) carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) a partir de 2-etilhexil 3-((3-metoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)tio)propanoato (1.9 g, 4.70 mmol), KO^tBu (1.0 M en THF; 14.1 mL, 14.1 mmol), THF (25 mL); -78 °C, 1 h. 1.5 g del crudo obtenido y utilizado inmediatamente sin purificación adicional. ii) 3-Metoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencenotiol (0.80 g de los 1.5 g crudos), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.33 g, ~10 mol%), Xantphos (0.42 mg, ~20 mol%), terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (0.85 g, 2.90 mmol), NaO^tBu (0.52 g, 5.44 mmol) y tolueno:^tBuOH (4:1; 25 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (62% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (0.30 g, 28% en 2 pasos). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.01 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.33 (s, 9H). LCMS (ESI) m/z 433 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

El Ejemplo 128 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) *m*-CPBA (55%; 0.47 g, 1.52 mmol), terc-butil-((5-((3-metoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato (0.30 g, 0.69 mmol) y DCM (20 mL); rt, 3 h. La cromatografía (82% EtOAc en hexano), pale sólido color amarillo (0.12 g, 37%); ii) HCl 1 M en Et₂O (4 mL), terc-butil-((5-((3-metoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)sulfonil)tiazol-2-il)metil)carbamato (0.12 g, 0.25 mmol) y DCM (10 mL); rt, 4 h. Se obtuvo un sólido blanco (35 mg, 37%) sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.62 - 8.36 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.92 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, Metanol-*d*₄) δ 170.31, 162.37, 148.87, 144.47, 142.35, 135.59, 135.28, 133.24, 123.14, 117.90, 117.48, 112.27, 56.91, 41.52, 39.50. HRMS (ESI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): Calculado 365.0742; Observado 365.0736.

Ejemplo 129: Clorhidrato de (5-((2-(Metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil)tiopen-2-il)metanamina



Ref - (Romero, F. et al, 2016)

2-Etilhexil 3-((3-(metiltio)-4-nitrofenil)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de (5-bromo-2-nitrofenil)(metil)sulfano (0.30 g, 1.21 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27 mg, 2.5 mol%), Xantphos (35 mg, 5 mol%), 2-etilhexil-3-mercaptopropionato (0.26 g, 1.21 mmol), DIPEA (0.42 mL, 2.42 mmol) y tolueno (5 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (5% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (0.40 g, 86%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.38-1.20 (m, 8H), 0.90-0.80 (m, 6H). LCMS (ESI, -ve) m/z 200 ($\text{M}-\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_2$) $^-$.

Pd/C (10%, 50 mg) se añadió a una solución de 2-etilhexil 3-((3-(metiltio)-4-nitrofenil)tio)propanoato (0.10 g, 0.260 mmol) en metanol (3.0 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h bajo atmósfera de H_2 (40 psi). La mezcla de reacción se filtró luego a través de una capa de celite y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir 2-etilhexil 3-((4-amino-3-(metiltio)fenil)tio)propanoato (80 mg, 87%) como un aceite de color ámbar. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 2.0 Hz, 8.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.41 (br, 2H), 3.93 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.49-2.46 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.53-1.50 (m, 1H), 1.33-1.25 (m, 8H), 0.87-0.82 (m, 6H). LCMS (ESI) m/z 356 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-Etilhexil 3-((4-amino-3-(metiltio)fenil)tio)propanoato (0.210 g, 0.592 mmol) se disolvió en ac. HCl (2.5 N, 10 mL) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió NaNO_2 (81 mg, 1.18 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Una solución de KI (196 mg, 1.18 mmol) en agua (6 mL) se añadió luego y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. La mezcla de reacción posteriormente se extrajo con EtOAc (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó usando cromatografía (5% EtOAc en hexano) para producir 2-etilhexil 3-((4-yodo-3-(metiltio)fenil)tio)propanoato como un aceite color amarillo (0.20 g, 73%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 1.9 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.52-1.49 (m, 1H), 1.32-1.23 (m, 8H), 0.87-0.81 (m, 6H). LCMS (ESI) m/z 378 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

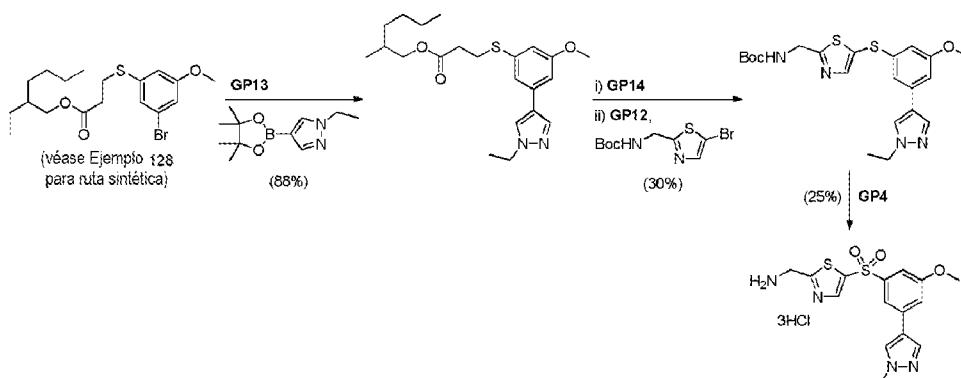
2-Etilhexil 3-((2-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-4-il)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - a partir de 2-etilhexil 3-((4-yodo-3-(metiltio)fenil)tio)propanoato (0.20 g, 0.429 mmol), ácido fenilborónico (63 mg, 0.514 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (25 mg, 5 mol%), Na_2CO_3 (0.114 g, 1.07 mmol), tolueno: H_2O (5:1, 6 mL); 100 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (10-15% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (90 mg, 50%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.42-7.31 (m, 5H), 7.16-7.10 (m, 3H), 3.93 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.29-1.22 (m, 8H), 0.84-0.70 (m, 6H). LCMS (ESI, -ve) m/z 415 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Terc-Butil-((5-((2-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-4-il)tio)tiofen-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) 2-Etilhexil 3-((2-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-4-il)tio)propanoato (0.50 g, 1.20 mmol), KO^tBu (1.0 M en THF; 3.60 mL, 3.60 mmol), THF (10 mL); -78 °C, 1 h. ii) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.11 g, 0.12 mmol), Xantphos (0.149 mg, 0.24 mmol), terc-butil-((5-bromotiofen-2-il)metil)carbamato (0.352 g, 1.20 mmol), NaO^tBu (0.17 g, 1.81 mmol) y tolueno/ $^t\text{BuOH}$ (5:1; 12 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (25% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (0.22 g, ~41 %), que contenía impurezas que se trasladaron a la transformación posterior. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 6H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 4.48 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.38 (s, 9H). LCMS (ESI) m/z 327 ($\text{M}-\text{BocNH}$) $^+$.

El Ejemplo 129 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) *m*-CPBA (55%; 0.78 g, 2.48 mmol), terc-butil-((5-((2-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-4-il)tio)tiofen-2-il)metil)carbamato (0.22 g, 0.497 mmol) y DCM (10 mL); rt, 3 h. La cromatografía (60% EtOAc en hexano), aceite color amarillo pálido (0.10 g, ~40%); ii) HCl 2 M en Et $_2\text{O}$ (10 mL), terc-butil-((5-((2-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato (0.10 g, 0.197 mmol) y DCM (10 mL); rt, 4 h. Se obtuvo un sólido blanco (27 mg, 31%) sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) δ 8.70 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 5H), 7.39 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.72 (s, 3H). ^{13}C RMN

(126 MHz, Metanol- d_4) δ 148.21, 146.02, 144.52, 143.07, 142.42, 138.31, 135.90, 135.83, 132.70, 131.92, 130.90, 130.29, 129.23, 128.16, 43.56, 38.49. HRMS (ESI) para $C_{18}H_{18}NO_4S_3$ ($[M-NH_2]^+$): Calculado 391.0132; Observado 391.0124.

Ejemplo 130: Triclorhidrato de (5-((3-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-5-metoxifenil)sulfonil)tiazol-2-il)metanamina



5

2-Etilhexil 3-((3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-metoxifenil)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - a partir de 2-etilhexil 3-((3-bromo-5-metoxifenil)tio)propanoato (2.40 g, 5.95 mmol), 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (1.98 g, 8.92 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (240 mg, 5 mol%), Cs₂CO₃ (4.85 g, 14.9 mmol), 1,4-dioxano/H₂O (6:1; 35 mL); 100 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (28% EtOAc en hexano) produjo un aceite incoloro (2.20 g, 88%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H) 3.94 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.22 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.52-1.41 (m, 1H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.22 (m, 8H), 0.84-0.81 (m, 6H). LCMS (ESI) m/z 419 (M+H)⁺.

10

Terc-Butil-((5-((3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-metoxifenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) 2-etilhexil 3-((3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-metoxifenil)tio)propanoato (2.20 g, 5.26 mmol), KO^tBu (1.0 M en THF; 15.8 mL, 15.8 mmol), THF (25 mL); -78 °C, 30 min. Tíol crudo (2.0 g, 91%); ii) 3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-metoxibencenotiol (1.0 g, ~4.27 mmol), terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (1.0 g, 3.41 mmol), Pd₂(dba)₃ (390 mg, 0.426 mmol), Xantphos (490 mg, 0.846 mmol), NaO^tBu (610 mg, 6.35 mmol) y tolueno/^tBuOH (4:1; 25 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (52% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (0.50 g, 33%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77-7.76 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.38 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.37 (t, J = 8.0 Hz, 3H). LCMS (ESI) m/z 447 (M+H)⁺.

15

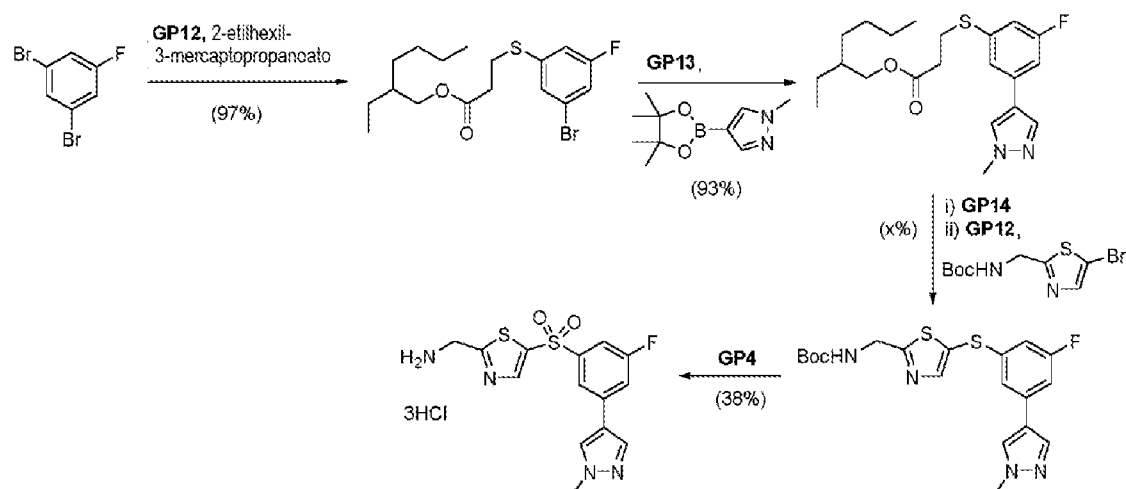
20

El Ejemplo 130 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) *m*-CPBA (55%; 0.770 g, 2.45 mmol), terc-butil-((5-((3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-metoxifenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato (0.50 g, 1.12 mmol) y DCM (20 mL); rt, 3 h. La cromatografía (53% EtOAc en ciclohexano), sólido color amarillo (0.30 g, 56%); ii) HCl 1 M en Et₂O (5.0 ml), terc-butil-((5-((3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-5-metoxifenil)sulfonil)tiazol-2-il)metil)carbamato (200 mg, 0.418 mmol) y DCM (10 mL); rt, 3 h. Se obtuvo un sólido blanco (90 mg, 44%) que no requirió purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) δ 8.91 - 8.27 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.73 - 4.31 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 1.60 (br, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, Metanol- d_4) δ 170.34, 162.34, 148.87, 144.43, 142.21, 135.24, 135.07, 132.09, 123.07, 117.86, 117.47, 112.46, 56.92, 48.73, 41.42, 15.38. HRMS (ESI) para $C_{16}H_{19}N_4O_3S_2$ ($[M+H]^+$): Calculado 379.0898; Observado 379.0905.

25

30

Ejemplo 131: Triclorhidrato de (5-((3-Fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)sulfonil)tiazol-2-il)metanamina



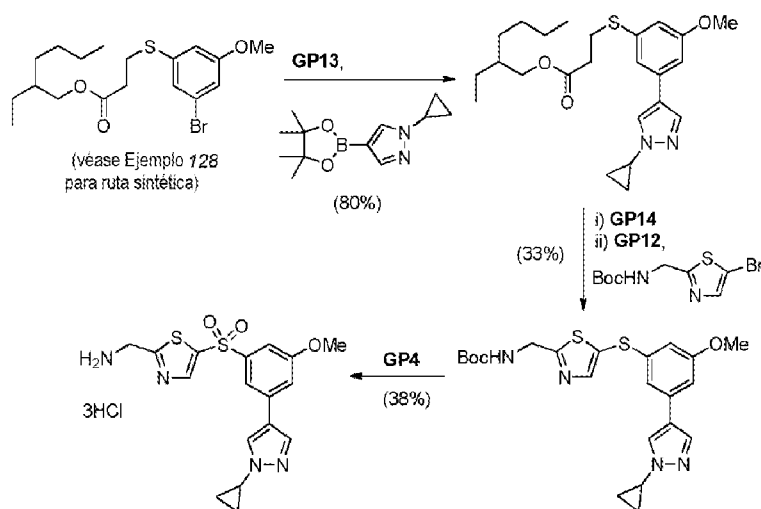
2-Etilhexil 3-((3-bromo-5-fluorofenil)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de 1,3-dibromo-5-fluorobenceno (1.0 g, 3.94 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (90 mg, 2.5 mol%), Xantphos (0.114 g, 5 mol%), 2-etilhexil-3-mercaptopropionato (0.860 g, 3.94 mmol), DIPEA (1.36 ml, 7.82 mmol) y tolueno (20 ml); 110 °C, 6 h. La Purificación cromatográfica (8% EtOAc en hexano) produjo un sólido color amarillo (1.50 g, 97%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.38-7.37 (m, 1H), 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 3.94 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.53-1.50 (m, 1H), 1.33- 1.25 (m, 8H), 0.87-0.80 (m, 6H). LCMS (ESI, -ve) m/z 388.9 (M-H) $^-$.

2-Etilhexil 3-((3-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - a partir de 2-etilhexil 3-((3-bromo-5-fluorofenil)tio)propanoato (1.50 g, 3.83 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (0.960 g, 4.62 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (140 mg, 5 mol%), Cs_2CO_3 (2.49 g, 7.64 mmol), 1,4-dioxano/ H_2O (6:1; 35 mL); 105 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (40% EtOAc en hexano) produjo un aceite incoloro (1.40 g, 93%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.25 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.26 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.67-2.64 (m, 2H), 1.51-1.49 (m, 1H), 1.32-1.26 (m, 8H), 0.85-0.81 (m, 6H). LCMS (ESI) m/z 393 (M+ H) $^+$.

Terc-Butil-((5-((3-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) 2-etilhexil 3-((3-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)tio)propanoato (2.20 g, 5.61 mmol), KO^tBu (1.0 M en THF; 16.8 mL, 16.8 mmol), THF (22 mL); -78 °C, 30 min; ii) terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (1.407 g, 4.80 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (440 mg, 10 mol%), Xantphos (550 mg, 20 mol%), NaO^tBu (690 mg, 7.20 mmol) y tolueno/ $^t\text{BuOH}$ (4:1; 30 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (50% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (0.470 g, 20%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.20 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 6.74 (d, J = 9.3 Hz, 1H) 4.40 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.38 (s, 9H). LCMS (ESI) m/z 421.0 (M+H) $^+$.

El Ejemplo 131 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) m-CPBA (55%; 0.620 g, 1.98 mmol), terc-butil-((5-((3-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato (0.380 g, 0.904 mmol) y DCM (10 mL); rt, 4 h. La cromatografía (55% EtOAc en ciclohexano), aceite color amarillo (0.290 g, 71%); ii) HCl 2 M en Et $_2\text{O}$ (5.0 mL), terc-butil-((5-((3-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)sulfonil)tiazol-2-il)metil)carbamato (200 mg, 0.442 mmol) y DCM (5.0 mL); rt, 3 h. Se obtuvo un sólido amarillo (110 mg, 54%) que no requirió purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 /Cloroformo- d) δ 8.40 (s, 1H), 8.17 (br, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 2H), 7.65 - 7.48 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.98 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, Metanol- d_4 /Cloroformo- d) δ 169.90, 163.89 (d, J = 252 Hz), 148.66, 144.34 (d, J = 7.6 Hz), 141.33, 137.62 (d, J = 10.1 Hz), 136.99, 130.68, 121.23, 120.57, 118.51 (d, J = 23 Hz), 112.79 (d, J = 25 Hz), 40.99, 39.30. ^{19}F RMN (471 MHz, Metanol- d_4 /Cloroformo- d) δ -109.29. HRMS (ESI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ([M+H] $^+$): Calculado 353.0542; Observado 353.0541.

Ejemplo 132: Triclorhidrato de (5-((3-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-5-metoxifenil)sulfonil)tiazol-2-il)metanamina

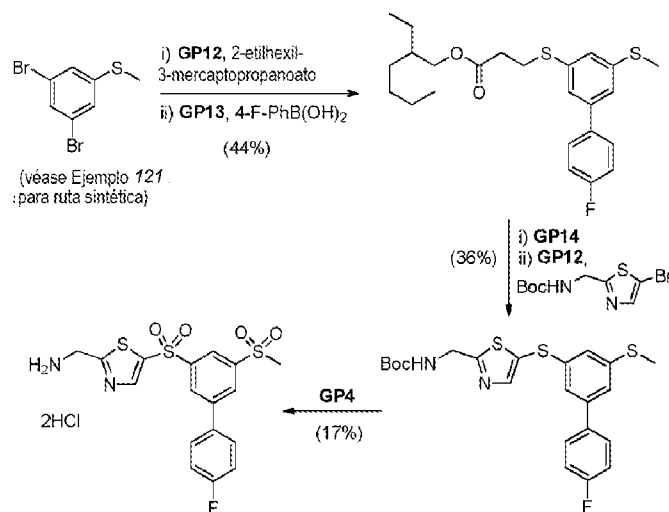


2-Etilhexil 3-((3-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-5-metoxifenil)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - a partir de 2-etilhexil 3-((3-bromo-5-metoxifenil)tio)propanoato (2.23 g, 5.55 mmol), 1-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazole (1.00 g, 4.27 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (220 mg, 5 mol%), Cs₂CO₃ (4.48 g, 13.7 mmol), 1,4-dioxano/H₂O (5:1; 30 mL); 90 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (0→10% EtOAc/hexano) produjo un aceite color amarillo (1.46 g, 80%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.11 (br, 1H), 6.99 (br, 1H), 6.68 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.73-3.71 (m, 1H), 1.51-1.47 (m, 1H), 3.23-3.20 (m, 2H), 2.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.30-1.22 (m, 8H), 1.07-1.04 (m, 2H), 1.00-0.97 (m, 2H), 0.85-0.81 (m, 6H). LCMS (ESI) *m/z* 431 (M+H)⁺.

Terc-Butil-((5-((3-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-5-metoxifenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato GP14 y GP12 - a partir de i) 2-etilhexil 3-((3-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-5-metoxifenil)tio)propanoato (1.36 g, 3.16 mmol), KO^tBu (1.0 M en THF; 9.5 mL, 9.50 mmol), THF (20 mL); -78 °C, 30 min; ii) terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (0.70 g, 2.38 mmol), Pd₂(dba)₃ (290 mg, 13 mol%), Xantphos (360 mg, 26 mol%), NaO^tBu (460 mg, 4.79 mmol) y tolueno/^tBuOH (4:1; 25 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (0→33% EtOAc/hexano) produjo un aceite color amarillo (0.36 g, 33%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (br, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.74-3.70 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.06-1.04 (m, 2H), 1.01-0.97 (m, 2H). LCMS (ESI) *m/z* 459 (M+H)⁺.

El Ejemplo 132 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) *m*-CPBA (55%; 0.30 g, 0.96 mmol), terc-butil-((5-((3-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-5-metoxifenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato (0.20 g, 0.436 mmol) y DCM (15 mL); rt, 3 h. La cromatografía (52% EtOAc en ciclohexano), sólido color amarillo (120 mg, 56%); ii) HCl 1 M en Et₂O (4.0 mL), terc-butil-((5-((3-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-5-metoxifenil)sulfonyl)tiazol-2-il)metil)carbamato (80 mg, 0.163 mmol) y DCM (2.0 mL); rt, 3 h. Se obtuvo un sólido amarillo (55 mg, 68%) que no requirió purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.59 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 1.32 - 1.16 (m, 4H). ¹³C RMN (126 MHz, Metanol-*d*₄) δ 170.35, 162.42, 148.84, 144.47, 142.40, 136.17, 135.59, 132.22, 122.75, 117.76, 117.41, 112.25, 56.76, 41.28, 33.75, 7.37. HRMS (ESI) para C₁₇H₁₉N₄O₃S₂ ([M+H]⁺): Calculado 391.0898; Observado 391.0897.

Ejemplo 133: (5-((4'-Fluoro-5-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonyl)tiazol-2-il)metanamina



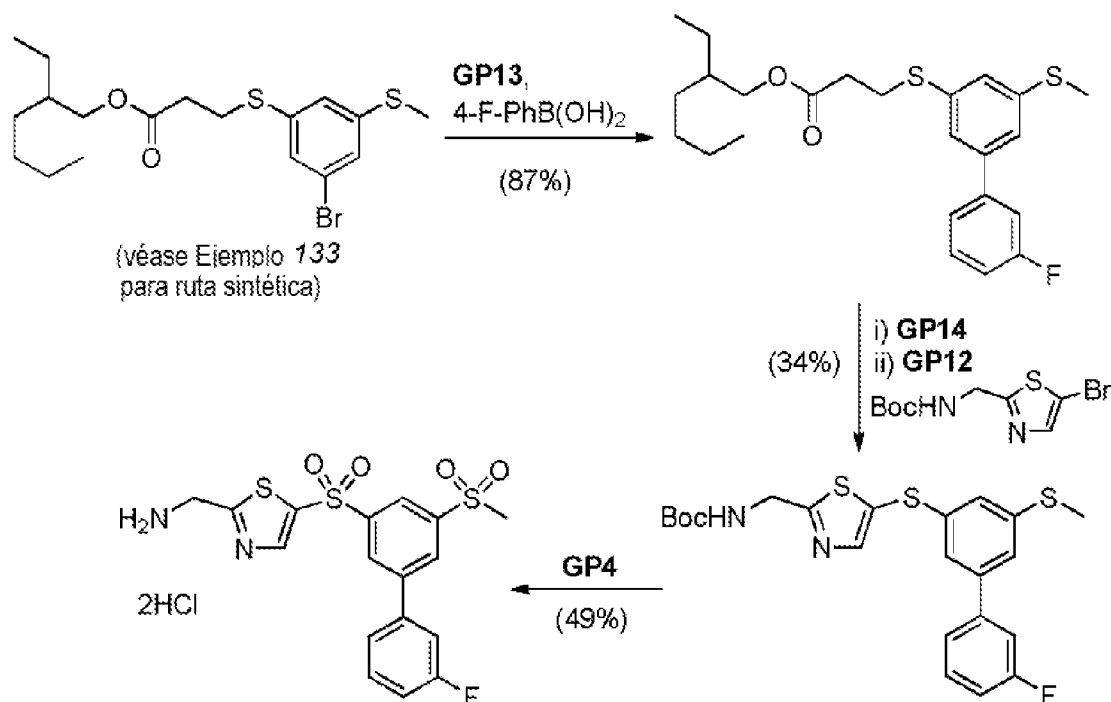
2-Etilhexil 3-((3-bromo-5-(metiltio)fenil)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de (3,5-dibromofenil)(metil)sulfano (3.0 g, 10.6 mmol), Pd₂(dba)₃ (243 mg, 2.5 mol%), Xanthphos (0.30 g, 5 mol%), 2-etilhexil-3-mercaptopropionato (1.85 g, 8.49 mmol), DIPEA (3.72 ml, 21.4 mmol) y tolueno (30 ml); 110 °C, 6 h. La Purificación cromatográfica (5% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (2.50 g, 70%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.24 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 3.94 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.22 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 8H), 0.86-0.82 (m, 6H). LCMS (ESI, -ve) *m/z* 233/235 (M-C₁₁H₂₁O₂)⁻.

2-Etilhexil 3-((4'-fluoro-5-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - a partir de 2-etilhexil 3-((3-bromo-5-(metiltio)fenil)tio)propanoato (2.0 g, 4.77 mmol), 4-fluoroácido fenilborónico (0.80 g, 5.71 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.27 g, 0.24 mmol, 5 mol%), ac. Na₂CO₃ (2.0 M; 4.7 mL, 9.40 mmol), tolueno (5:1; 30 mL); 100 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (10% EtOAc en hexano) produjo un aceite incoloro (1.30 g, 63%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.75-7.70 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 4H), 7.16 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.51-1.47 (m, 1H), 1.31-1.22 (m, 8H), 0.84-0.80 (m, 6H). LCMS (ESI, -ve) *m/z* 249 (M-C₁₁H₂₁O₂)⁻.

Terc-butil-((5-((4'-fluoro-5-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) 2-etilhexil 3-((4'-fluoro-5-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)propanoato (1.30 g, 2.99 mmol), KO^tBu (1.0 M en THF; 8.92 mL, 8.92 mmol), THF (25 mL); -78 °C, 30 min. ii) terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (0.93 g, 3.17 mmol), Pd₂(dba)₃ (360 mg, 13 mol%), Xanthphos (460 mg, 27 mol%), NaO^tBu (570 mg, 5.94 mmol) y tolueno/^tBuOH (4:1; 25 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (28% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (0.50 g, 36%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.99 (s, 1H), 7.78 (br, 1H), 7.60-7.68 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.39 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.37 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 463 (M+H)⁺.

El Ejemplo 133 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) *m*-CPBA (55%; 0.74 g, 2.36 mmol), terc-butil-((5-((4'-fluoro-5-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato (0.25 g, 0.540 mmol) y DCM (20 mL); rt, 8 h. La cromatografía (32% EtOAc en ciclohexano), un sólido color amarillo (110 mg, 39%); HCl 1 M en Et₂O (5.0 ml), terc-butil-((5-((4'-fluoro-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)tiazol-2-il)metil)carbamato (110 mg, 0.209 mmol) y DCM (10 mL); 0 °C, 5 h. Se obtuvo un sólido blanco (45 mg, 43 que no requirió purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.79 - 8.32 (m, 4H), 7.79 (br, 2H), 7.28 (br, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.28 (s, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, Metanol-*d*₄) δ 173.79, 167.59 (d, *J* = 249.5 Hz), 152.53, 147.74, 147.61, 147.40, 144.20, 137.27, 134.82, 133.97, 133.55 (d, *J* = 7.6 Hz), 128.42, 120.05 (d, *J* = 22.7 Hz), 47.48, 45.02. HRMS (ESI) para C₁₇H₁₆FN₂O₄S₃ ([M+H]⁺): Calculado 427.0256; Observado 427.0242.

Ejemplo 134: (5-((3'-Fluoro-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)tiazol-2-il)metanamina

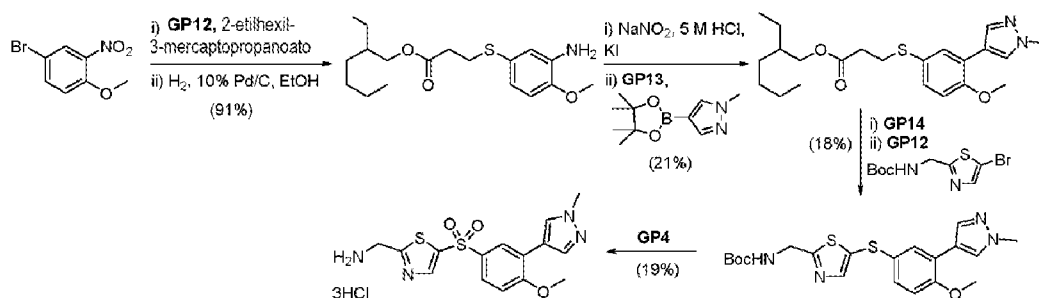


2-Etilhexil 3-((3'-fluoro-5-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - a partir de 2-etilhexil 3-((3-bromo-5-(metiltio)fenil)tio)propanoato (2.0 g, 4.77 mmol), ácido (3-fluorofenil)borónico (0.80 g, 5.71 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.27 g, 5 mol%), Na₂CO₃ ac. (2.0 M, 4.7 mL, 9.40 mmol), tolueno (35 mL); 100 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (13% EtOAc en hexano) produjo un líquido incoloro (1.8 g, 87%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58-7.49 (m, 3H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.51-1.47 (m, 1H), 1.29-1.26 (m, 8H), 0.84-0.80 (m, 6H). LCMS (ESI) m/z 435 (M+H)⁺.

Terc-Butil-((5-((3'-fluoro-5-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) 2-etilhexil 3-((3'-fluoro-5-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)propanoato (1.8 g, 4.14 mmol), KO^tBu (1.0 M en THF; 12.4 mL, 12.4 mmol), THF (25 mL); -78 °C, 1 h. ii) Pd₂(dba)₃ (0.36 g, 12 mol%), Xantphos (0.46 g, 25 mol%), terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (0.93 g, 3.17 mmol), NaO^tBu (0.57 g, 5.93 mmol) y tolueno/^tBuOH (4:1, 25 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (25% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (0.50 g, 34%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (s, 1H), 7.78 (br, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.39 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.39 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.39 (s, 9H). LCMS (ESI) m/z 463 (M+H)⁺.

El Ejemplo 134 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) *m*-CPBA (55%, 1.48 g, 4.76 mmol), terc-butil-((5-((3'-fluoro-5-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato (0.50 g, 1.08 mmol) y DCM (20 mL); rt, 3 h. La cromatografía (46% EtOAc en ciclohexano), sólido color amarillo (0.40 g, 70%); ii) HCl 2 M en Et₂O (5.0 mL), terc-butil-((5-((3'-fluoro-5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-(metilene)sulfonil)tiazol-2-il)metil)carbamato (0.12 g, 0.228 mmol) y DCM (10 mL); rt, 24 h. sólido beige obtenido (80 mg, 70%) sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8.59 (s, 1H), 8.56 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.53 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 3H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.30 (s, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, Metanol-d₄) δ 171.29, 164.73 (d, J = 247.0 Hz), 149.76, 145.04, 144.88, 144.78, 141.37, 140.68 (d, J = 7.6 Hz), 132.45 (d, J = 8.8 Hz), 132.28, 131.41, 126.24, 124.48, 124.45, 117.23 (d, J = 21.4 Hz), 115.35 (d, J = 23.9 Hz), 44.02, 41.24. ¹⁹F RMN (471 MHz, Metanol-d₄) δ -113.74. HRMS (ESI) para C₁₇H₁₆FN₂O₄S₃ ([M+H]⁺): Calculado 427.0256; Observado 427.0247.

Ejemplo 135: Triclorhidrato de (5-((4-Metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)sulfonil)tiazol-2-il)metanamina



2-Etilhexil 3-((4-metoxi-3-nitrofenil)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de 4-bromo-1-metoxi-2-nitrobenceno (5.0 g, 21.6 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.49 g, 2.5 mol%), Xantphos (0.62 g, 5 mol%), 2-etilhexil-3-mercaptopropionato (4.7 g, 21.5 mmol), DIPEA (7.49 mL, 43.1 mmol) y tolueno (50 mL); 110 °C, 6 h. La cromatografía (5% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (7.7 g, 97%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.86 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 2.5$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.15 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.53-1.48 (m, 1H), 1.33-1.23 (m, 8H), 0.87-0.82 (m, 6H). LCMS (ESI, -ve) m/z 184 ($\text{M}-\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_2$)⁻.

Pd/C (10%, 1.8 g) se añadió a una solución de 2-etilhexil 3-((4-metoxi-3-nitrofenil)tio)propanoato (3.6 g, 9.74 mmol) en etanol (40 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h a rt bajo atmósfera de H_2 (40 psi). La mezcla de reacción se filtró luego a través de una capa de celite y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir 2-etilhexil 3-((3-amino-4-metoxifenil)tio)propanoato (3.1 g, 94%) como aceite color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 1.9$ Hz, 8.3 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.93 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.96 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.55-2.53 (m, 2H), 1.52-1.50 (m, 1H), 1.35-1.24 (m, 8H), 0.87-0.79 (m, 6H). LCMS (ESI) m/z 340 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

2-Etilhexil 3-((3-amino-4-metoxifenil)tio)propanoato (1.5 g, 4.42 mmol) se disolvió en ac. HCl (5 N, 10 mL) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Una solución de NaNO_2 (0.609 g, 8.84 mmol) en agua (10 mL) se añadió luego y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Una solución de KI (1.47 g, 8.84 mmol) en agua (10 mL) se añadió luego y la mezcla se agitó a rt durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con agua (80 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 70 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (1-3% EtOAc en hexano) para producir 2-etilhexil 3-((3-yodo-4-metoxifenil)tio)propanoato como un sólido color amarillo (0.60 g, 30%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.76 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 2.2$ Hz, 8.6 Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.06 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.53-2.52 (m, 2H), 1.53-1.48 (m, 1H), 1.33-1.24 (m, 8H), 0.87-0.82 (m, 6H).

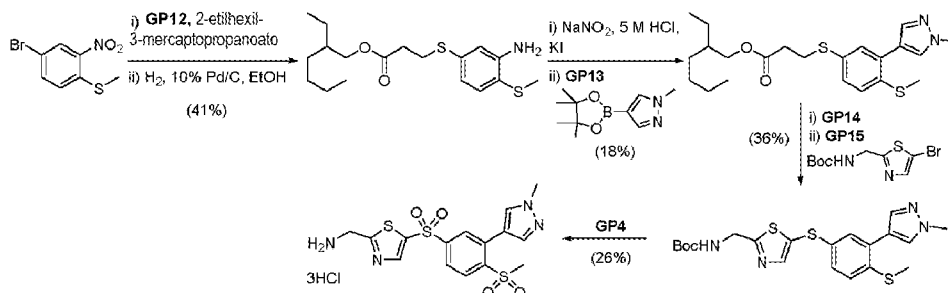
2-Etilhexil 3-((4-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - a partir de 2-etilhexil 3-((3-yodo-4-metoxifenil)tio)propanoato (1.25 g, 2.77 mmol), pinacol éster del ácido 1-metil-pirazol-4-borónico (0.577 g, 2.77 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ DCM (0.10 g, 5 mol%), Cs_2CO_3 (1.81 g, 5.55 mmol), 1,4-dioxano/agua (5:1, 16 mL); 105 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (30-40% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (0.78 g, 70%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.12 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 2.2$ Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.08 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.55 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.55-1.47 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 8H), 0.84-0.81 (m, 6H). LCMS (ESI) m/z 405 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Terc-Butil-((5-((4-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)tio)tiazol-2-il)metil) carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) 2-etilhexil 3-((4-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)tio)propanoato (0.55 g, 1.36 mmol), KO^tBu (1.0 M en THF; 3.4 mL, 3.40 mmol), THF (6 mL); -78 °C, 1 h; ii) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.104 g, 11 mol%), Xantphos (0.131 g, 22 mol%), terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (0.299 g, 1.02 mmol), DIPEA (0.391 mL, 2.27 mmol) y 1,4-dioxano (10 mL); 105 °C, 8 h. La cromatografía (40% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (80 mg, 18%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.70 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 2.2$ Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.86 (s, 6H), 1.37 (s, 9H). LCMS (ESI) m/z 433 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

El Ejemplo 135 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) m-CPBA (55%; 0.127 g, 0.407 mmol), terc-butil-((5-((4-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil) tio)tiazol-2-il)metil) carbamato (80 mg, 0.185 mmol) y DCM (10 mL); rt, 4 h. La cromatografía (60% EtOAc en ciclohexano) seguido por HPLC preparativa (0.1% ac. TFA/ CH_3CN gradiente) produjo un sólido blanco (20 mg, 23%); ii) HCl 2 M en EtO (3.0 mL), terc-butil-((5-((4-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)sulfonil) tiazol-2-il)metil) carbamato (17 mg, 0.039 mmol) y DCM (3 mL); rt, 4 h. Sólido obtenido (12 mg, 82%) sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) δ 8.62 - 8.31 (m, 3H), 8.21 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.05 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, Metanol- d_4) δ 169.71, 161.64, 148.29, 143.59, 137.49, 134.66, 134.20, 129.70,

127.97, 122.54, 118.95, 113.70, 57.54, 42.06, 39.77. HRMS (ESI) para $C_{15}H_{17}N_4O_3S_2$ ($[M+H]^+$): Calculado 365.0742; Observado 365.0742

Ejemplo 136: (5-((3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)tiazol-2-il)metanamina



- 5 2-Etilhexil 3-((4-(metiltio)-3-nitrofenil)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de (4-bromo-2-nitrofenil)(metil)sulfano (2.0 g, 8.10 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.185 g, 2.5 mol%), Xantphos (0.234 g, 5 mol%), 2-etilhexil-3-mercaptopropionato (1.76 g, 8.10 mmol), DIPEA (2.90 mL, 16.2 mmol) y tolueno (20 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (5% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (1.6 g, 51%). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.10 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.50-1.49 (m, 1H), 1.38-1.20 (m, 8H), 0.90-0.80 (m, 6H).

- 10 Pd/C (10%, 0.25 g) se añadió a una solución de 2-etilhexil 3-((4-(metiltio)-3-nitrofenil)tio)propanoato (0.50 g, 1.29 mmol) en metanol (10 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a rt bajo atmósfera de H_2 (40 psi). La mezcla de reacción se filtró luego a través de una capa de celite y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir 2-etilhexil 3-((3-amino-4-(metiltio)fenil)tio)propanoato (0.40 g, 87%) como un aceite color amarillo. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 2.0$ Hz, 7.8 Hz, 1H), 5.27 (br, 2H), 3.95 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.05 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.53-1.50 (m, 1H), 1.33-1.24 (m, 8H), 0.87-0.82 (m, 6H). LCMS (ESI) m/z 356 ($M+H$) $^+$.

- 20 2-Etilhexil 3-((3-amino-4-(metiltio)fenil)tio)propanoato (4.0 g, 11.3 mmol) se disolvió en ac. HCl (5 N, 40 mL) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Una solución de $NaNO_2$ (2.33 g, 33.8 mmol) en agua (20 mL) se añadió luego y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Una solución de KI (5.6 g, 33.8 mmol) en agua (10 mL) se añadió luego y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. La mezcla de reacción posteriormente se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó usando cromatografía (5% EtOAc en hexano) para producir 2-etilhexil 3-((3-yodo-4-(metiltio)fenil)tio)propanoato como un aceite color amarillo (1.4 g, 27%). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.76 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 1.9$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.13 (t, $J = 2.8$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 8H), 0.87-0.82 (m, 6H). LCMS (ESI, -ve) m/z 281 ($M-C_{11}H_{21}O_2$) $^-$.

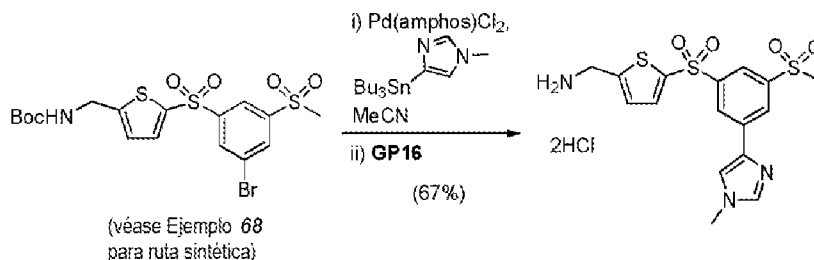
- 30 2-Etilhexil 3-((3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(metiltio)fenil)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - a partir de 2-etilhexil 3-((3-yodo-4-(metiltio)fenil)tio)propanoato (1.3 g, 2.79 mmol), pinacol éster del ácido 1-metil-pirazol-4-borónico (0.64 g, 3.08 mmol), $PdCl_2(dppf)_2 \cdot DCM$ (0.12 g, 5 mol%), Cs_2CO_3 (2.27 g, 6.97 mmol), 1,4-dioxano/agua (5:1, 10 mL); 100 °C, 4 h. La Purificación cromatográfica (12% EtOAc en hexano) produjo un aceite de color ámbar (0.80 g, 68%). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.00 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.26-7.25 (m, 2H), 3.92 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.15 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 8H), 0.84-0.80 (m, 6H). LCMS (ESI) m/z 421.2 ($M+H$) $^+$.

- 40 Terc-Butil-((5-((3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(metiltio)fenil)tio)tiazol-2-il)metil) carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) 2-etilhexil 3-((3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(metiltio)fenil)tio)propanoato (0.50 g, 1.19 mmol), KO^tBu (1.0 M en THF; 3.6 mL, 3.60 mmol), THF (10 mL); -78 °C, 1 h; ii) $Pd_2(dba)_3$ (0.16 g, 10 mol%), Xantphos (0.2 g, 20 mol%), terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (0.50 g, 1.71 mmol), NaO^tBu (0.25 g, 2.60 mmol) y tolueno/ $BuOH$ (5:1, 12 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (58% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (0.16 g, 36%). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.18 (dd, $J = 2.0$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.41 (s, 9H). LCMS (ESI) m/z 449 ($M+H$) $^+$.

- 45 El Ejemplo 136 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) m-CPBA (55%; 0.56 g, 1.62 mmol), terc-butil-((5-((3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(metiltio)fenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato (0.16 g, 0.36 mmol) y DCM (10 mL); rt, 4 h. La Purificación cromatográfica (72% EtOAc en ciclohexano) produjo un sólido color amarillo pálido (85 mg, 55%); ii) HCl 2 M en EtO (10 mL), terc-butil-((5-((3-(1-metil-1H-pirazol-4-

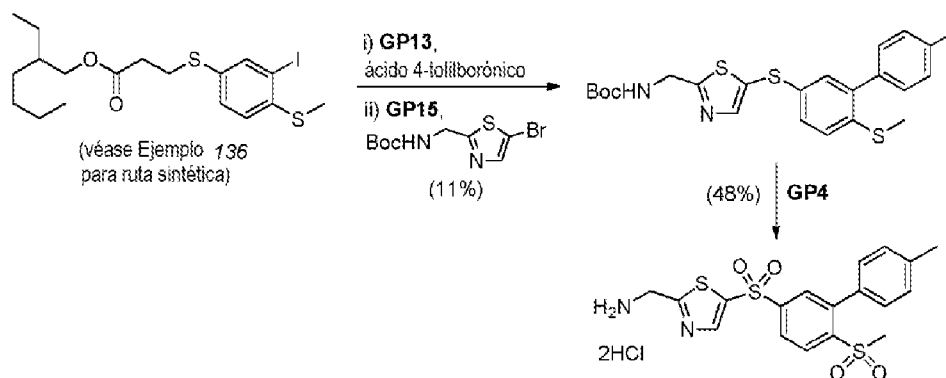
il)-4-(metilsulfonyl)fenil) sulfonil)tiazol-2-il)metil)carbamato (85 mg, 0.166 mmol) y DCM (10 mL); rt, 4 h. Sólido obtenido (30 mg, 47%) sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4 /Óxido de deuterio) δ 8.47 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.91 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, Metanol- d_4 /Óxido de deuterio) δ 171.22, 149.83, 145.65, 143.93, 140.48, 139.70, 135.24, 133.79, 132.45, 131.39, 127.61, 117.68, 42.40, 40.91, 39.32. HRMS (ESI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): Calculado 413.0412; Observado 413.0409.

Ejemplo 137: Diclorhidrato de (5-((3-(1-Metil-1H-imidazol-4-il)-5-(metilsulfonyl)fenil)sulfonyl)tiopen-2-il)metil)carbamato



- Una mezcla de ((5-((3-bromo-5-(metilsulfonyl)fenil)sulfonyl)tiopen-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (0.17 g, 0.333 mmol), 1-metil-4-(tributylestannil)-1H-imidazol (0.24 g, 0.645 mmol), Pd(amphos)Cl₂ (23 mg, 10 mol%) y acetonitrilo (20 mL) Se desgasificó con nitrógeno y luego se agitó a 80°C durante 16 h. Después de enfriar hasta rt, la mezcla se diluyó con EtOAc (250 mL). La capa orgánica se lavó con H₂O (40 mL) y salmuera (25 mL), se secó sobre Na₂S₂O₄ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (83% EtOAc en hexano) para producir terc-butil-((5-((3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-5-(metilsulfonyl)fenil)sulfonyl)tiopen-2-il)metil)carbamato como un líquido incoloro (0.15 g, 88%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (br, 1H), 7.06 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 1.37 (s, 9H). LCMS (ESI) m/z 512 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
- El Ejemplo 137 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP16 - a partir de HCl 1 M en Et₂O (5.0 ml), terc-butil-((5-((3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-5-(metilsulfonyl)fenil)sulfonyl)tiopen-2-il)metil)carbamato (140 mg, 0.273 mmol) y DCM (10 mL); rt, 4 h. Se obtuvo un sólido blanco (100 mg, 83%) y no requirió purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) δ 9.12 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.51 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.33 (br, 1H), 7.93 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.38 (br, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.28 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, Metanol- d_4) δ 149.66, 132.36, 131.09, 131.05, 129.94, 128.00, 43.38, 41.21, 21.30. HRMS (ESI) para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): Calculado 412.0459; Observado 412.0450.

Ejemplo 138: Diclorhidrato de (5-((4'-Metil-6-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonyl)tiazol-2-il)metil)carbamato



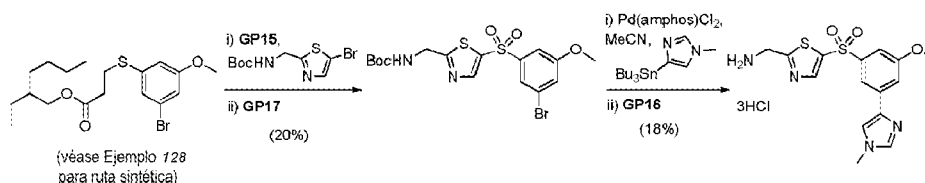
- 2-Etilhexil 3-((4'-metil-6-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)tiopropanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - 2-etilhexil 3-((3-yodo-4-(metiltio)fenil)tiopropanoato (1.00 g, 2.14 mmol), ácido *p*-tolilborónico (437 mg, 3.22 mmol), Pd(PPh₃)Cl₂ (150 mg, 10 mol%), bicarbonato de sodio (0.540 g, 6.43 mmol) y DMF/H₂O (10:1, 11 mL); 80 °C, 6 h. La Purificación cromatográfica (15% EtOAc en hexano) produjo 2-etilhexil

3-((4'-metil-6-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)propanoato como un aceite color amarillo (0.50 g, 54%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 4H), 7.11 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.14 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.51-1.48 (m, 1H), 1.27-1.22 (m, 8H), 0.85-0.80 (m, 6H). LCMS (ESI) *m/z* 431 (M+H)⁺.

- 5 Terc-Butil-((5-((4'-metil-6-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP15 - a partir de 2-etilhexil 3-((4'-metil-6-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)propanoato como (0.50 g, 1.16 mmol), terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (0.34 g, 1.16 mmol), NaO^tBu (223 mg, 2.32 mmol), Pd₂(dba)₃ (53 mg, 5 mol%), Xantphos (67 mg, 0.116 mmol) y tolueno/^tBuOH (5:1, 10 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (30% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (0.11 g, 21%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.89 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.28-7.11 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 4.35 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.38 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 459 (M+H)⁺.

- El Ejemplo 138 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) *m*-CPBA (55%; 0.34 g, 1.08 mmol), terc-butil-((5-((4'-metil-6-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato (0.11 g, 0.240 mmol) y DCM (40 mL); rt, 4 h. La cromatografía (30% EtOAc en ciclohexano), aceite color amarillo (77 mg, 61%); ii) HCl 1 M en Et₂O (5.0 ml), terc-butil-((5-((4'-metil-6-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)tiazol-2-il)metil)carbamato (75 mg, 0.144 mmol) y DCM (5.0 mL); rt, 4 h. Se obtuvo un sólido amarillo (55 mg, 78%) y no requirió purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.50 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 4H), 4.56 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, Metanol-*d*₄) δ 171.23, 149.67, 146.55, 145.92, 144.88, 141.50, 140.66, 135.27, 132.37, 131.10, 131.05, 129.95, 128.01, 43.41, 41.24, 21.31. HRMS (ESI) para C₁₈H₁₉N₂O₄S₃ ([M+H]⁺): Calculado 423.0507; Observado 423.0507.

Ejemplo 139: Triclorhidrato de (5-((3-Metoxi-5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil)sulfonil)tiazol-2-il)metanamina



- 25 Terc-Butil-((5-((3-bromo-5-metoxifenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP15 - a partir de 2-etilhexil 3-((3-bromo-5-metoxifenil)tio)propanoato (0.70 g, 1.74 mmol), terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (1.02 g, 3.47 mmol), NaO^tBu (330 mg, 3.47 mmol), Pd₂(dba)₃ (160 mg, 10 mol%), Xantphos (200 mg, 10 mol%) y tolueno/^tBuOH (5:1, 12 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (20% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (0.50 g, 67%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.99 (s, 1H), 7.80 (br, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.39 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 430.9 (M+H)⁺.

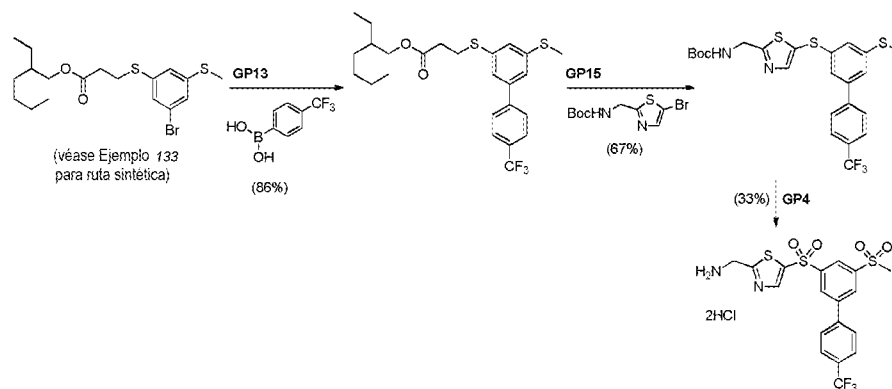
- 35 Terc-Butil-((5-((3-bromo-5-metoxifenil)sulfonil)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP17 - a partir de *m*-CPBA (55%; 0.48 g, 1.53 mmol), terc-butil-((5-((3-bromo-5-metoxifenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato (0.30 g, 0.695 mmol) y DCM (15 mL); rt, 3 h. La Purificación cromatográfica (35% EtOAc en ciclohexano) produjo un aceite color amarillo pálido (97 mg, 30%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.51 (s, 1H), 7.87 (br, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55-7.54 (m, 1H), 7.49-7.48 (m, 1H), 4.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.38 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 463/465 (M+H)⁺.

- Una suspensión de terc-butil-((5-((3-bromo-5-metoxifenil)sulfonil)tiazol-2-il)metil) carbamato (145 mg, 0.313 mmol) y 1-metil-4-(tributylestannil)-1H-imidazol (348 mg, 0.939 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se desgasificó durante 10 min con nitrógeno. Pd(amphos)Cl₂ (22 mg, 10%) se añadió luego y el matraz se selló y calentó a 90 °C durante 16h. Después de enfriar hasta rt, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (2 × 50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró bajo presión reducida. La Purificación cromatográfica (4% MeOH en diclorometano) produjo terc-butil-((5-((3-metoxi-5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil)sulfonil)tiazol-2-il)metil)carbamato como un sólido color amarillo pálido (40 mg, 28%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.44 (s, 1H), 7.90 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.86-7.84 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.59-7.58 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.39 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.38 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 465.0 (M+H)⁺.

- El Ejemplo 139 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP16 - a partir de HCl 2 M en Et₂O (10 mL), terc-butil-((5-((3-metoxi-5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil) sulfonil)tiazol-2-il)metil)carbamato (36 mg, 0.0776 mmol) y MeOH/DCM (1:2, 10 mL); rt, 6 h. Se obtuvo un sólido beige (20 mg, 65%) y no requirió purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 9.07 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.20 (br, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.71 - 7.54

(m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, Metanol- d_4) δ 170.68, 162.62, 149.24, 145.19, 141.93, 138.33, 133.21, 130.95, 122.38, 117.79, 117.38, 114.76, 57.15, 41.51, 37.10. HRMS (ESI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): Calculado 365.0742; Observado 365.0736.

Ejemplo 140: Diclorhidrato de 5-((5-(Metilsulfonil)-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)tiazol-2-il)metanamina



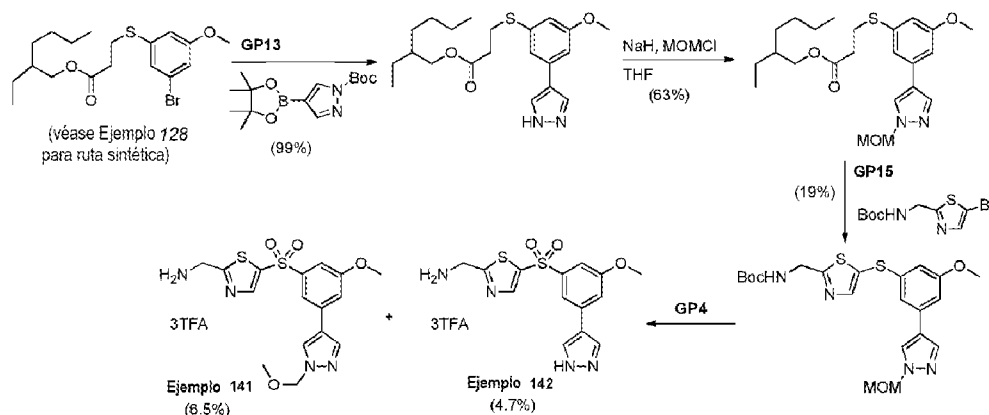
2-Etilhexil 3-((5-(metiltio)-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)tiol)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - a partir de 2-etilhexil 3-((3-bromo-5-(trifluorometil)fenil)tio)propanoato (1.20 g, 2.85 mmol), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (0.81 g, 4.28 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ DCM (0.11 g, 5 mol%), 2 M Na_2CO_3 (3.5 mL, 7.0 mmol), tolueno (35 mL); 100 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (10% EtOAc en ciclohexano) produjo un aceite incoloro (1.20 mg, 86%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.27 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.51-1.47 (m, 1H), 1.31-1.22 (m, 8H), 0.85-0.79 (m, 6H). LCMS (ESI, -ve) m/z 299 ($\text{M}-\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_2$).

Terc-Butil-((5-((5-(metiltio)-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)tiol)tiol)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP15 - a partir de 2-etilhexil 3-((5-(metiltio)-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)tiol)propanoato (1.20 g, 2.47 mmol), terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (0.72 g, 2.47 mmol), NaO^tBu (0.47 g, 4.94 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (110 mg, 5 mol%), Xantphos (140 mg, 10 mol%) y tolueno/ $^t\text{BuOH}$ (4:1, 30 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (35% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (0.50 g, 67%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 7.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.39 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.35 (s, 9H). LCMS (ESI) m/z 513 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

El Ejemplo 140 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) m-CPBA (55%; 0.62 g, 1.97 mmol), terc-butil-((5-((5-(metiltio)-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)tiol)tiol)metil)carbamato (0.23 g, 0.45 mmol) y DCM (20 mL); rt, 3 h. La cromatografía (58% EtOAc en ciclohexano), aceite color amarillo (120 mg, 46%); ii) HCl 2 M en Et $_2\text{O}$ (5 mL), terc-butil-((5-((5-(metilsulfonil)-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)tiol)tiol)metil)carbamato (110 mg, 0.191 mmol) y DCM (10 mL); rt, 4 h. Se obtuvo un sólido beige (70 mg, 72%) y no requirió purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) δ 8.64 - 8.55 (m, 4H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.30 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, Metanol- d_4) δ 171.30, 149.78, 145.16, 144.98, 144.53, 142.17, 141.36, 132.60, 132.22 (q, J = 32.8 Hz), 131.63, 129.33, 127.63 (q, J = 272.2 Hz), 127.34 (q, J = 3.8 Hz), 126.63, 44.01, 41.23. ^{19}F RMN (471 MHz, Metanol- d_4) δ -61.78. HRMS (ESI) para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): Calculado 477.0224; Observado 477.0230.

Ejemplo 141: Trifluoroacetato de 5-((3-Metoxi-5-(1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)sulfonil)tiazol-2-il)metanamina y

Ejemplo 142: Trifluoroacetato de 5-((3-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)fenil)sulfonil)tiazol-2-il)metanamina



2-Etilhexil 3-((3-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)fenil)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - a partir de 2-etilhexil 3-((3-bromo-5-metoxifenil)tio)propanoato (4.50 g, 11.2 mmol), terc-butil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato (4.92 g, 16.7 mmol), Pd(dppf)Cl₂DCM (0.45 g, 5 mol%), ac. Na₂CO₃ (2.0 M; 11.2 mL, 22.4 mmol), 1,4-dioxano (35 mL); 100 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (52% EtOAc en hexano) produjo un aceite incoloro (4.31 g, 99%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.94 (br, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.95 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.22 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.51-1.50 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 8H), 0.85-0.81 (m, 6H). LCMS (ESI) m/z 391 (M+H)⁺.

2-Etilhexil 3-((3-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)fenil)tio)propanoato (4.30 g, 11.0 mmol) se disolvió en dry THF (50 mL) y NaH (60% en aceite mineral; 0.66 g, 16.5 mmol) se añadió en porciones over 2 min a 0 °C. MOMCl (1.76 mL, 23.1 mmol) se añadió luego y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo picado y se extrajo con EtOAc (2 × 125 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre NaSO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (30% EtOAc en hexano) para producir 2-etilhexil 3-((3-metoxi-5-(1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)tio)propanoato como un aceite incoloro (3.0 g, 63%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.94 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.23 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 1.51-1.50 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 8H), 0.85-0.81 (m, 6H). LCMS (ESI) m/z 435 (M+H)⁺.

Terc-Butil-((5-((3-metoxi-5-(1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP15 - a partir de 2-etilhexil 3-((3-metoxi-5-(1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)tio)propanoato (3.00 g, 6.91 mmol), terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (2.02 g, 6.90 mmol), NaOtBu (1.32 g, 13.82 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.32 g, 5 mol%), Xantphos (0.40 g, 10 mol%) y tolueno/tBuOH (4:1, 25 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (62% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (0.60 g, 19%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (br, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.39 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.37 (s, 9H). LCMS (ESI) m/z 463 (M+H)⁺.

Los Ejemplos 141 y 142 se sintetizaron según procedimientos generales GP4 - a partir de i) m-CPBA (55%, 0.89 g, 2.85 mmol), terc-butil-((5-((3-metoxi-5-(1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato (0.60 g, 1.29 mmol) y DCM (20 mL); rt, 3 h. La cromatografía (68% EtOAc en ciclohexano), sólido color amarillo (0.32 g, 50%); ii) HCl 2 M en Et₂O (4.0 ml), terc-butil-((5-((3-metoxi-5-(1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)sulfonyl)tiazol-2-il)metil)carbamato (0.10 g, 0.202 mmol) y DCM (10 mL); rt, 3 h. La sal de clorhidrato se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ sat. para producir la base libre. La mezcla de amina cruda se purificó por HPLC (0.1% de gradiente TFA en H₂O:MeCN) para producir tri-trifluoroacetatos de amina **10125** (18 mg, 13%) y **10126** (12 mg, 9.3%) ambos como sólidos color beige.

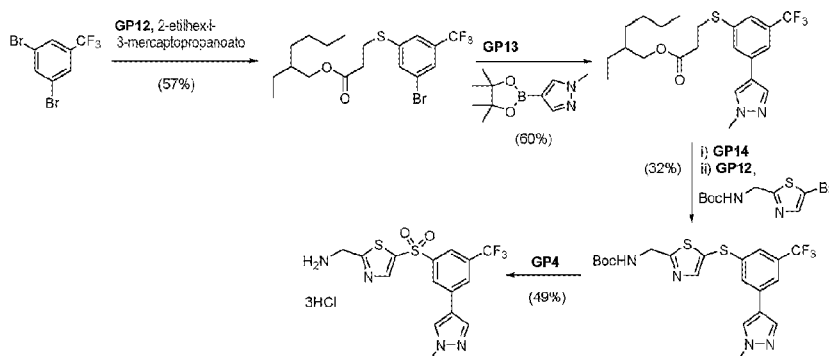
Datos para el Ejemplo 141:

¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8.46 (s, 1H), 8.33 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 2.4, 1.6 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.34 (s, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, Metanol-d₄) δ 170.33, 162.45, 148.69, 144.35, 142.67, 139.01, 137.17, 130.00, 123.23, 117.61, 117.28, 111.40, 83.00, 57.07, 56.53, 41.10. HRMS (ESI) para C₁₆H₁₈N₄O₄S₂ ([M+H]⁺): Calculado 395.0847; Observado 395.0849.

Datos para el Ejemplo 142:

¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.45 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.76 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 2.4, 1.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 2.4, 1.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.90 (s, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, Metanol-*d*₄) δ 170.29, 162.41, 148.65, 144.25, 142.73, 137.78, 132.80, 121.67, 117.58, 117.27, 111.03, 56.49, 41.09. HRMS (ESI) para C₁₄H₁₄N₄O₃S₂ ([M+H]⁺): Calculado 351.0585; Observado 351.0594.

5 Ejemplo 143: (5-((3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)sulfonil)tiazol-2-il)metanamina



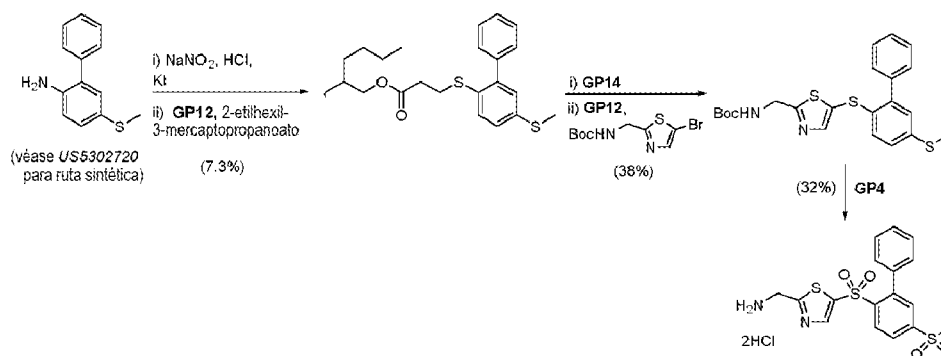
2-Etilhexil-3-((3-bromo-5-(trifluorometil)fenil)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de 1,3-dibromo-5-(trifluorometil)benceno (2.0 g, 6.58 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.15 g, 2.5 mol%), Xantphos (0.19 g, 5 mol%), 2-etilhexil-3-mercaptopropionato (1.44 g, 6.58 mmol), DIPEA (2.29 mL, 13.16 mmol) y tolueno (20 mL); 110 °C, 8 h. La cromatografía (6-8% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo pálido (1.65 g, 57%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.37 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 3.94 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.34-3.32 (m, 2H), 2.66 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.51-1.49 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 8H), 0.85-0.82 (m, 6H).

2-Etilhexil-3-((3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - a partir de 2-etilhexil 3-((3-bromo-5-(trifluorometil)fenil)tio)propanoato (0.33 g, 0.75 mmol), pinacol éster del ácido 1-metilpirazol-4-borónico (0.172 g, 0.83 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (31 mg, 5 mol%), Na₂CO₃ (0.197 g, 1.88 mmol), tolueno/H₂O (5:1, 12 mL); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (10% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo pálido (0.20 g, 60%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.37 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.66 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 8H), 0.84-0.80 (m, 6H); LCMS (ESI) *m/z* 443 (M+H)⁺.

Terc-Butil-((5-((3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) 2-etilhexil 3-((3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)tio)propanoato (0.6 g, 1.36 mmol), KO^tBu (1.0 M en THF; 2.7 mL, 2.71 mmol), THF (10 mL); -78 °C, 1 hora. ii) terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (0.46 g, 1.57 mmol), Pd₂(dba)₃ (206 mg, 14 mol%), Xantphos (268 mg, 28 mol%), NaO^tBu (430 mg, 4.49 mmol) y tolueno/^tBuOH (5:1; 24 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (40% EtOAc en hexano) produjo un aceite color naranja (0.24 g, 32%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79-7.77 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 4.40 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.37 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 471 (M+H)⁺.

El Ejemplo 143 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) m-CPBA (55%; 0.35 g, 1.22 mmol), terc-butil-((5-((3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato (0.24 g, 0.51 mmol) y DCM (10 mL); rt, 4 h. La cromatografía (50% EtOAc en ciclohexano), aceite color amarillo (130 mg, 51%); ii) HCl 2 M en Et₂O (8 mL), terc-butil-((5-((3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)sulfonil)tiazol-2-il)metil)carbamato (90 mg, 0.18 mmol) y DCM (8 mL); rt, 3 h. Sólido color amarillo pálido obtenido (70 mg, 97%) sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.56 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.23-8.21 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.01 (s, 3H); ¹³C RMN (126 MHz, Metanol-*d*₄) δ 171.1, 149.6, 144.8, 141.7, 137.2, 137.2, 134.0 (q, *J* = 34.0 Hz), 131.7, 128.34, 128.31, 124.5 (q, *J* = 272.2 Hz), 122.6 (q, *J* = 3.8 Hz), 121.4, 41.3, 39.3; ¹⁹F RMN (470 MHz, Metanol-*d*₄) δ -64.40 (s). HRMS (ESI) para C₁₅H₁₄F₃N₄O₂S₂ ([M+H]⁺): Calculado 403.0510; Observado 403.0517.

40 Ejemplo 144: (5-((5-(Metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)tiazol-2-il)metanamina



Ref - (Gopalan Balasubramanian, 1994).

Como solución de NaNO_2 (2.84 g, 41.16 mmol) en agua (30 mL) se añadió a una solución de 5-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-2-amina (2.95 g, 13.70 mmol) en HCl ac. (5 M, 35 mL) a 0°C , y la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 h. Una solución de KI (6.83 g, 41.2 mmol) en agua (30 mL) se añadió luego y se continuó agitando durante 2 horas más a 0°C . Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó usando cromatografía en columna combi flash (100% Hexanos) para dar (6-yodo-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)sulfano (2.5 g, 56%) como un aceite de color marrón. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.52-7.41 (m, 3H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.04-7.10 (m, 1H), 2.50 (s, 3H). LCMS (ESI, -ve) m/z 325 (M-H)⁻.

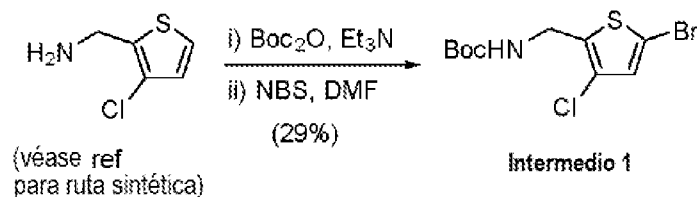
2-Etilhexil 3-((5-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-2-il)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de (6-yodo-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)sulfano (2.4 g, 7.36 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.17 g, 2.5 mol%), Xantphos (0.21 g, 5 mol%), 2-etilhexil-3-mercaptopropionato (1.28 g, 5.88 mmol), DIPEA (2.17 mL, 14.72 mmol) y tolueno (30 mL); 110°C , 16 h. La cromatografía (5% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo pálido (0.40 g, 13%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.43-7.35 (m, 5H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.52-1.50 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 8H), 0.87-0.82 (m, 6H); LCMS (ESI) m/z 417 (M+H)⁺.

Terc-Butil-((5-((5-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-2-il)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) 2-Etilhexil 3-((5-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-2-il)tio)propanoato (0.4 g, 0.96 mmol), KO^tBu (1.0 M en THF; 2.88 mL, 2.88 mmol), THF (10 mL); -78°C , 30 min. ii) terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (0.45 g, 1.55 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (70 mg, 5 mol%), Xantphos (80 mg, 10 mol%), NaO^tBu (290 mg, 3.10 mmol) y tolueno/ $^t\text{BuOH}$ (4:1; 20 mL); 110°C , 16 h. La cromatografía (38% EtOAc en hexano) produjo un sólido color marrón (0.16 g, 38%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.73 (br, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.52-7.40 (m, 5H), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.38 (s, 9H). LCMS (ESI) m/z 445 (M+H)⁺.

El Ejemplo 144 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) m-CPBA (55%; 0.46 g, 1.48 mmol), terc-butil-((5-((5-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-2-il)tio)tiazol-2-il)metil)carbamato (0.15 g, 0.33 mmol) y DCM (15 mL); rt, 3 h. La cromatografía (65% EtOAc en ciclohexano), sólido color amarillo (70 mg, 41%); ii) HCl 2 M en Et₂O (4 mL), terc-butil-((5-((5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)tiazol-2-il)metil)carbamato (60 mg, 0.12 mmol) y DCM (10 mL); rt, 3 h. Se obtuvo un sólido blanco (40 mg, 77%) sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) δ 8.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 3H), 7.19 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.22 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, Metanol- d_4) δ 170.41, 149.64, 146.99, 145.23, 144.88, 140.59, 137.70, 132.80, 131.21, 130.93, 130.11, 129.11, 128.37, 43.98, 41.26.

Ejemplo 145: Clorhidrato de (3-Cloro-5-((5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)tiófen-2-il)metanamina

Síntesis de terc-butil-((5-bromo-3-clorotiofen-2-il)metil)carbamato (intermedio 1)

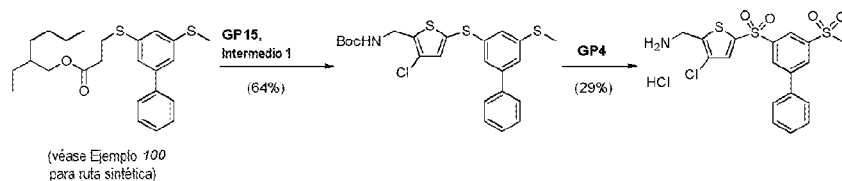


Ref - (Crowley, V. et al, 2016).

A una solución agitada de (3-clorotiofen-2-il)metanamina (1.0 g, 6.80 mmol) y EtsN (1.43 mL, 10.2 mmol) en DCM (10 mL), se añadió Boc₂O (1.78 g, 7.76 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a rt durante 16 h antes se diluyó con DCM (100 mL), se lavó con salmuera (2 × 50 mL), agua (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (12% EtOAc en hexanos) para producir terc-butil-((3-clorotiofen-2-il)metil)carbamato (0.70 g, 42%) como un aceite incoloro. ¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.56-7.54 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.24 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 148/150 (M-Boc+2H)⁺.

A una solución agitada de terc-butil-((3-clorotiofen-2-il)metil)carbamato (0.10 g, 0.405 mmol) en DMF (2.0 mL) se añadió *N*-bromosuccinimida (79 mg, 0.443 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a rt durante 3 h antes se diluyó con Et₂O (80 mL), se lavó con agua helada (3 × 30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía (8% EtOAc en hexanos) para producir terc-butil-((5-bromo-3-clorotiofen-2-il)metil)carbamato como un sólido color amarillo (90 mg, 69 %). ¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.61 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.17 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 209/211 (M-BocNH)⁺.

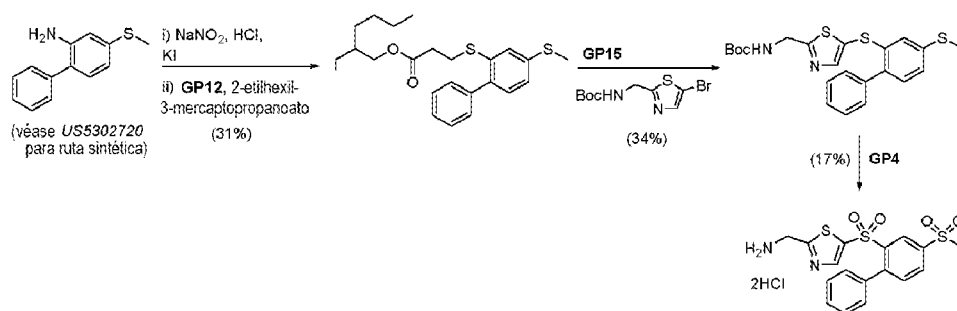
Síntesis del Ejemplo 145



Terc-Butil-((3-cloro-5-((5-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)tiofen-2-il)metil) carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP15 - a partir de 2-etilhexil 3-((5-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)propanoato (204 mg, 0.490 mmol), terc-butil-((5-bromo-3-clorotiofen-2-il)metil)carbamato (160 mg, 0.490 mmol), Pd₂(dba)₃ (45 mg, 10 mol%), Xantphos (0.14 g, 20 mol%), NaO^tBu (94 mg, 0.979 mmol), tolueno/^tBuOH (5:1, 6 mL), 110 °C, 16 h. La cromatografía (20% EtOAc en hexano), un aceite color amarillo (0.15 g, 64%). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*) δ 7.52-7.50 (m, 2H), 7.44-7.43 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.41 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 422 (M-^tBu+2H)⁺.

El Ejemplo 145 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) m-CPBA (55%; 295 mg, 0.940 mmol), terc-butil-((3-cloro-5-((5-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)tiofen-2-il)metil)carbamato (90 mg, 0.188 mmol) y DCM (10 mL); rt, 3 h. Cromatografía (60% EtOAc en ciclohexano), sólido blancuzco (45 mg, 44%); ii) HCl 2 M en Et₂O (4 mL), terc-butil-((3-cloro-5-((5-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato (40 mg, 0.0738 mmol) y DCM (4 mL); rt, 3 h. Se obtuvo un sólido de color amarillo (23 mg, 66%) sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄/Cloroformo-*d*) δ 8.52 - 8.45 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.27 (s, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, Metanol-*d*₄/Cloroformo-*d*) δ 146.03, 144.53, 144.28, 143.73, 138.08, 137.97, 135.13, 131.81, 131.23, 130.39, 130.35, 129.33, 128.23, 125.55, 44.17, 36.07. HRMS (ESI) para C₁₈H₁₄ClO₄S₃ ([M-NH₂]⁺): Calculado 424.9743; Observado 424.9734.

Ejemplo 146: Diclorhidrato de (5-((4-(Metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)tiazol-2-il)metanamina



Ref - (Gopalan Balasubramanian, 1994).

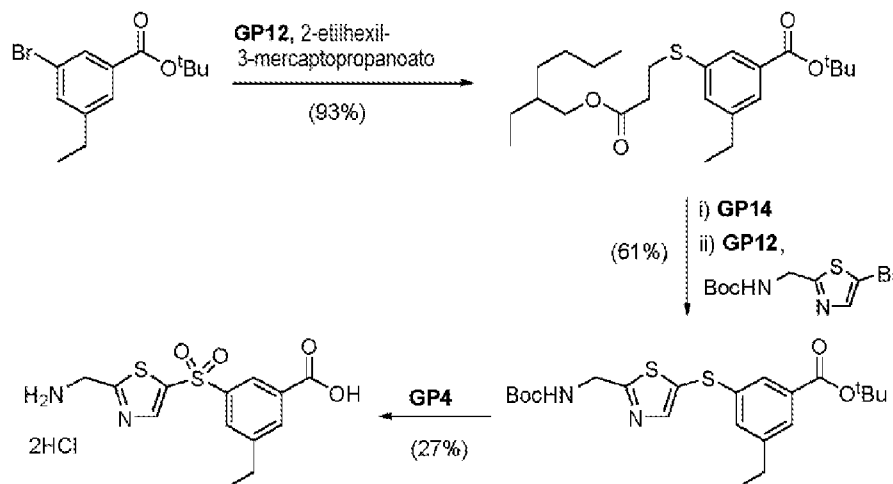
Una solución de 4-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-2-amina (1.40 g, 6.50 mmol) en 5 N ac. HCl (10 mL) se enfrió hasta 0 °C y una solución de NaNO_2 (1.35 g, 19.5 mmol) en agua (20 mL) se añadió luego. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, antes de añadir KI (3.24 g, 19.5 mmol) en agua (30 mL) con agitación continua durante 2 horas más a la misma temperatura. Una vez finalizada, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 × 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. La Purificación cromatográfica (2% EtOAc en hexano) produjo (2-yodo-[1,1'-bifenil]-4-il)(metil)sulfano (1.20 g, 57%) como un aceite negro.

2-Etilhexil 3-((4-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-2-il)tio)propanoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de (2-yodo-[1,1'-bifenil]-4-il)(metil)sulfano (1.20 g, 3.68 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (84 mg, 2.5 mol%), Xantphos (106 mg, 5 mol%), 2-etilhexil-3-mercaptopropionato (0.80 g, 3.68 mmol), DIPEA (1.28 mL, 7.36 mmol) y tolueno (15 mL); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (6% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (0.86 g, 56%). ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.40-7.38 (m, 5H), 7.35 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 3.98-3.96 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.76-2.74 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.52-2.49 (m, 1H), 1.37-1.25 (m, 9H), 0.91-0.85 (m, 6H). LCMS (ESI) m/z 417 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Terc-Butil-((5-((4-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-2-il)tio)thiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP15 - a partir de 2-Etilhexil 3-((4-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-2-il)tio)propanoato (0.50 g, 1.20 mmol), terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (0.35 g, 1.20 mmol), NaOtBu (230 mg, 2.40 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (110 mg, 10 mol%), Xantphos (140 mg, 20 mol%) y tolueno/ $^i\text{BuOH}$ (5:1, 12 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (38% EtOAc en hexano) produjo un sólido color marrón (0.18 g, 34%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{OMSO}-d_6$) δ 7.81 (s, 1H), 7.78 (brs, 1H), 7.49-7.41 (m, 5H), 7.24-7.19 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.37 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.35 (s, 9H). LCMS (ESI) m/z 445 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

El Ejemplo 146 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) *m*-CPBA (55%; 0.53 g, 1.69 mmol), terc-butil-((5-((4-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-2-il)tio)thiazol-2-il)metil)carbamato (0.15 g, 0.337 mmol) y DCM (10 mL); rt, 3 h. La cromatografía (60% EtOAc en ciclohexano), sólido blanco (40 mg, 24%); ii) HCl 2 M en Et₂O (6.0 mL), terc-butil-((5-((4-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)thiazol-2-il)metil)carbamato (40 mg, 0.079 mmol) y DCM (5 mL); rt, 3 h. Se obtuvo un sólido de color amarillo (25 mg, 71%) sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.84 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 3H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.28 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, Metanol-*d*₄) δ 170.39, 149.62, 148.72, 142.39, 142.08, 140.55, 137.68, 135.91, 133.77, 130.90, 130.16, 129.07, 128.53, 44.21, 41.03. HRMS (ESI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): Calculado 409.0350; Observado 409.0339.

Ejemplo 147: Diclorhidrato del ácido 3-((2-(Aminometil)thiazol-5-il)sulfonil)-5-etilbenzoico

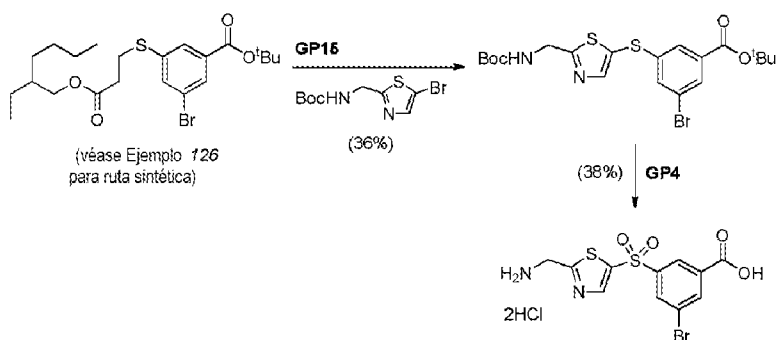


Terc-butil-3-etil-5-((3-((2-etilhexil)oxi)-3-oxopropil)tio)benzoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP12 - a partir de terc-butil-3-bromo-5-etilbenzoato (1.30 g, 4.57 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (100 mg, 2.5 mol%), Xanthphos (130 mg, 5 mol%), 2-etilhexil-3-mercaptopropionato (1.0 g, 4.57 mmol), DIPEA (1.0 mL, 5.49 mmol) y tolueno (15 mL); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (5% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (1.8 g, 93%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.60 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.94 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.67-2.61 (m, 4H), 1.54 (s, 9H), 1.32-1.16 (m, 12H), 0.85-0.81 (m, 6H). LCMS (ESI, -ve) m/z 365.1 (M^- Bu).

Terc-butil-3-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-5-il)tio)-5-etilbenzoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) terc-butil-3-etil-5-((3-((2-etilhexil)oxi)-3-oxopropil)tio)benzoato (0.60 g, 1.42 mmol), KO^tBu (1.0 M en THF; 2.8 mL, 2.80 mmol), THF (15 mL); -78 °C, 1 h. ii) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.12 g, 10 mol%), Xanthphos (0.16 g, 20 mol%), terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (0.32 g, 1.09 mmol), NaO^tBu (0.266 g, 2.70 mmol) y tolueno/ $^t\text{BuOH}$ (4:1; 8.6 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (17% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (0.38 g, 61%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.97 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.39 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.63-2.51 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.14 (d, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS (ESI) m/z 451 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

El Ejemplo 147 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) m-CPBA (55%, 0.58 g, 1.84 mmol), terc-butil-3-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-5-il)tio)-5-etilbenzoato (0.38 g, 0.843 mmol) y DCM (10 mL); rt, 4 h. La cromatografía (27% EtOAc en ciclohexano), sólido blancuzco (0.16 g, 39%); ii) HCl 2 M en Et $_2$ O (5.0 mL), terc-butil-3-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-5-il)sulfonyl)-5-etilbenzoato (0.16 g, 0.33 mmol) y DCM (2.0 mL); rt, 16 h. Se obtuvo un sólido blanco (75 mg, 69%) y no requirió purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) δ 8.46 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 2.83 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, Metanol- d_4) δ 170.57, 167.51, 148.82, 148.79, 143.26, 142.45, 135.65, 134.09, 131.55, 127.02, 41.14, 29.41, 15.65. HRMS (ESI) para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): Calculado 327.0473; Observado 327.0484.

Ejemplo 148: Diclorhidrato del ácido 3-((2-(Aminometil)tiazol-5-il)sulfonyl)-5-bromobenzoico

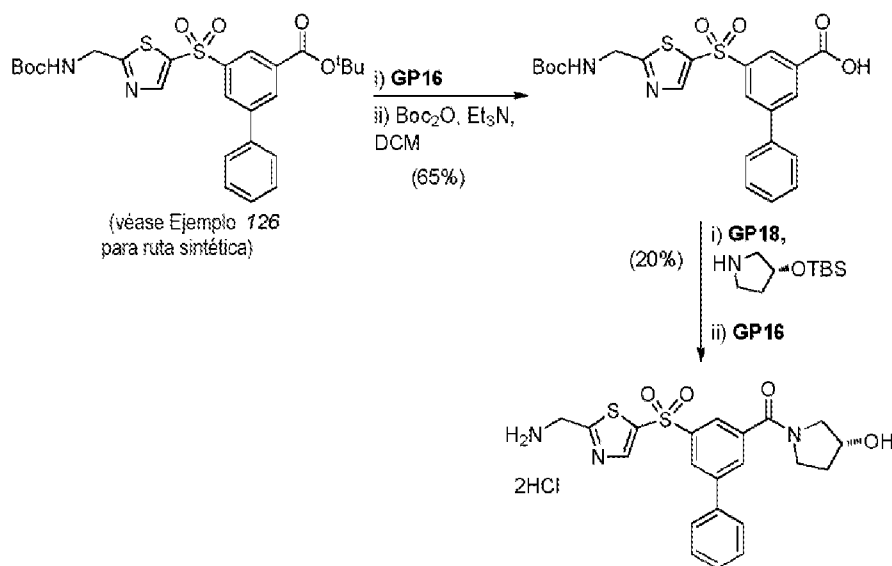


Terc-butil-3-bromo-5-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-5-il)tio)benzoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP15 - a partir de terc-butil-3-bromo-5-((3-((2-etilhexil)oxi)-3-oxopropil)tio)benzoato

(1.0 g, 2.1 mmol), terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (0.49 g, 1.69 mmol), NaO^tBu (407 mg, 4.23 mmol), Pd₂(dba)₃ (195 mg, 10 mol%), Xantphos (245 mg, 20 mol%) y tolueno/^tBuOH (4:1, 10 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (15% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo (0.30 g, 36%). LCMS (ESI) *m/z* 501 (M+H)⁺.

- 5 El Ejemplo 148 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) m-CPBA (55%, 0.25 g, 0.797 mmol), terc-butil-3-bromo-5-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-5-il)tio) benzoato (0.30 g, 0.599 mmol) y DCM (15 mL); rt, 3 h. La cromatografía (20% EtOAc en ciclohexano), sólido color amarillo (0.16 g, 76%); ii) HCl 2 M en Et₂O (6.0 mL) y 1 M HCl en dioxano (3.0 mL), terc-butil-3-bromo-5-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-5-il)sulfonil)benzoato (0.16 g, 0.300 mmol) y DCM (2.0 mL); rt, 6 h. Se obtuvo
10 un sólido blanco (60 mg, 50%) y no requirió purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.57 - 8.47 (m, 2H), 8.46 - 8.35 (m, 2H), 4.57 (s, 2H). ¹³C RMN (126 MHz, Metanol-*d*₄) δ 169.81, 164.55, 148.19, 143.61, 140.09, 137.53, 134.57, 133.53, 126.73, 123.33, 40.14. HRMS (ESI) para C₁₃H₁₅N₂O₄S₂ ([M+H]⁺): Calculado 327.9265; Observado 376.9219.

15 **Ejemplo 149: Diclorhidrato de 5-((2-(Aminometil)tiazol-5-il)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona**



- 20 Diclorhidrato del ácido 5-((2-(aminometil)tiazol-5-il)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP16 - a partir de HCl 2 M en Et₂O (12 mL), terc-butil-5-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-5-il)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato (450 mg, 0.849 mmol) y DCM (5.0 mL); rt, 16 h. Sólido blanco (348 mg, cuantitativo). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.9 (br, 1H), 8.69 (br, 4H), 8.48-8.47 (m, 2H), 8.43-8.422 (m, 1H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.58-7.48 (m, 3H), 4.49 (s, 2H). LCMS (ESI) *m/z* 375 (M+H)⁺.

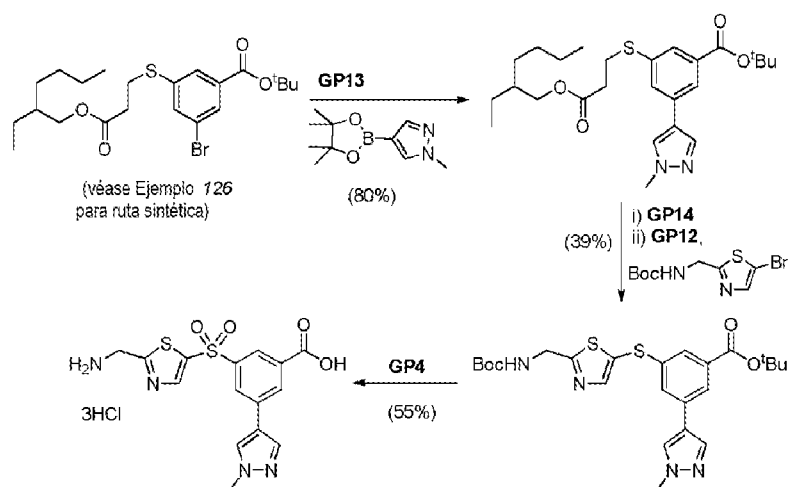
- 25 Boc₂O (220 mg, 0.959 mmol) se añadió a una solución de diclorhidrato del ácido 5-((2-(aminometil)tiazol-5-il)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (345 mg, 0.841 mmol) y se añadió Et₃N (0.82 mL, 5.88 mmol) en DCM (30 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con ac. HCl (1 N, 10 mL), agua (50 mL × 2), salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente bajo presión y el crudo se lavó con Et₂O (20 mL) y hexanos (20 mL × 2) para obtener ácido 5-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-5-il)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico como un sólido blanco (260 mg, 65%).
30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.80 (br, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44-8.39 (m, 3H), 7.86 (br, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.56-7.47 (m, 3H), 4.41 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 475 (M+H)⁺.

- 35 Terc-Butil-(*R*)-((5-((3-((tert-butyldimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP18 - a partir de ácido 5-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-5-il)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (200 mg, 0.422 mmol), HATU (192 mg, 0.505 mmol), (*R*)-3-((tert-butyldimetilsilil)oxi)pirrolidina (127 mg, 0.632 mmol), DIPEA (0.22 mL, 1.26 mmol) y DMF (5.0 mL); rt, 16 h. Aceite amarillo (120 mg, 43%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) para una mezcla de rotámeros δ 8.22-8.18 (m, 2H), 8.08-8.02 (m, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.51-7.42 (m, 3H), 5.26 (br, 1H), 4.59 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.52-4.41 (br, 1H), 3.84-3.65 (m, 2H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.52-3.43 y 3.30-3.27 (1 × *m* each, 1H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.92-0.85 (m, 9H), 0.12-0.07 (m, 6H). LCMS (ESI, -ve) *m/z* 656 (M-H)⁻.

El Ejemplo 149 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP16 - a partir de 2 M HCl en dioxano (10 ml), terc-butil-(*R*)-((5-((5-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)tiazol-2-il)metil)carbamato (120 mg, 0.182 mmol); rt, 16 h.

El crudo se purificó lavando con DCM (5.0 mL × 2) y dietil éter (5.0 mL × 3) y se secó bajo alto vacío para producir un sólido blanco (44 mg, 47%). ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) para una mezcla de rotámeros δ 8.50 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 - 8.03 (m, 2H), 7.75 - 7.63 (m, 2H), 7.56 - 7.40 (m, 3H), 4.68 - 4.32 (m, 3H), 3.94 - 3.46 (m, 4H), 2.28 - 1.85 (m, 2H). ¹³C RMN (126 MHz, Metanol-*d*₄) para un par de rotámeros δ 170.73, 169.56, 169.50, 149.11, 144.86, 143.75, 142.14, 140.31, 140.27, 139.18, 132.12, 132.06, 130.39, 130.04, 128.24, 127.83, 125.81, 125.72, 71.50, 70.21, 58.36, 55.77, 48.56, 45.68, 41.29, 35.34, 33.42. HRMS (ESI) para C₂₁H₂₂N₃O₄S₂ ([M+H]⁺): Calculado 444.1052; Observado 444.1043.

Ejemplo 150: Triclorhidrato del ácido 3-((2-(Aminometil)tiazol-5-il)sulfonil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoico

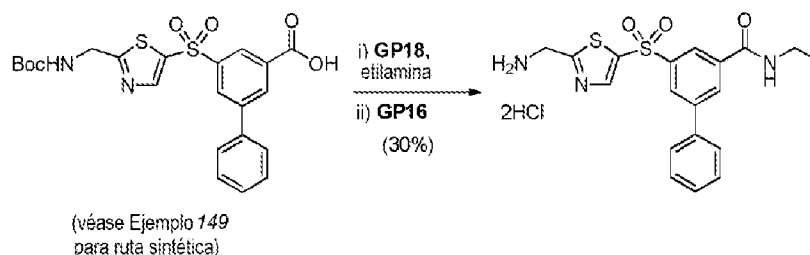


Terc-butil-3-((3-((2-etilhexil)oxi)-3-oxopropil)tio)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - a partir de terc-butil-3-bromo-5-((3-((2-etilhexil)oxi)-3-oxopropil)tio)benzoato (1.0 g, 2.11 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (0.53 g, 2.54 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.24 g, 10 mol%), Na₂CO₃ (0.45 g, 4.23 mmol), tolueno (20 mL) y agua (4.0 mL); 100 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (13% EtOAc en hexano) produjo un aceite incoloro (0.80 g, 80%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.28 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 3.94-3.87 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.27 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.65 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.29-1.27 (m, 9H), 0.84-0.80 (m, 6H). LCMS (ESI) *m/z* 475 (M+H)⁺.

Terc-butil-3-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-5-il)tio)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) terc-butil-3-((3-((2-etilhexil)oxi)-3-oxopropil)tio)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoato (0.80 g, 1.68 mmol), KO^tBu (1.0 M en THF; 3.37 mL, 3.37 mmol), THF (15 mL); -78 °C, 1 h; ii) terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (0.36 g, 1.24 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.12 g, 10 mol%), Xantphos (0.15 g, 20 mol%), DIPEA (0.50 mL, 2.88 mmol), tolueno (15 mL); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (46% EtOAc en hexano) produjo un líquido amarillo (0.24 g, 39%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.40 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.37 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 503 (M+H)⁺.

El Ejemplo 150 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) *m*-CPBA (55%; 0.33 g, 1.05 mmol), terc-butil-3-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-5-il)tio)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoato (0.24 g, 0.478 mmol) y DCM (10 mL); rt, 3 h. Cromatografía (48% EtOAc en ciclohexano), sólido blanco (0.20 g, 78%); ii) HCl 2 M en Et₂O (10 mL), terc-butil-3-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-5-il)sulfonil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoato (200 mg, 0.375 mmol) y DCM (1.0 mL); rt, 16 h. El precipitado se filtró y se lavó con Et₂O para producir un sólido blanco (130 mg, 71%). ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) para una mezcla de rotámeros δ 8.49 y 8.50 (s, 1H), 8.45 - 8.25 (m, 4H), 8.05 y 8.04 (s, 1H), 4.57 y 4.56 (s, 2H), 3.98 y 3.97 (s, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, Metanol-*d*₄) para una mezcla de rotámeros δ 170.77, 167.25, 149.11, 143.96, 142.03 (br), 137.28 (br), 136.20 (br), 134.68, 132.38, 131.21 (br), 128.33, 126.87, 121.76, 41.29 (br), 39.28 (br). HRMS (ESI) para C₁₅H₁₅N₄O₄S₂ ([M+H]⁺): Calculado 379.0535; Observado 379.537.

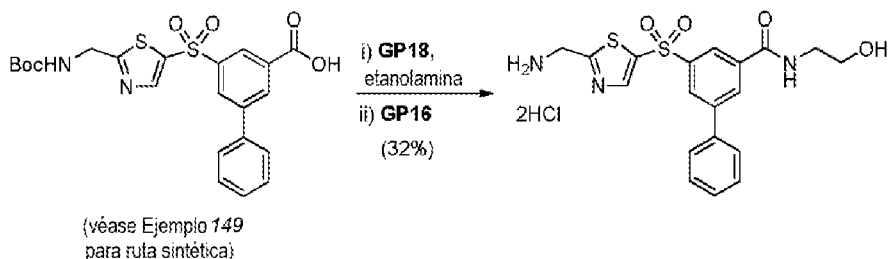
Ejemplo 151: Diclorhidrato de 5-((2-(Aminometil)tiazol-5-il)sulfonil)-N-etil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Terc-Butil-((5-((5-(etilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonyl)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP18 - a partir del ácido 5-((2-(((tert-butoxicarbonyl)amino)metil)tiazol-5-il)sulfonyl)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (100 mg, 0.211 mmol), HATU (104 mg, 0.274 mmol), clorhidrato de etanamina (34 mg, 0.425 mmol), DIPEA (0.11 mL, 0.633 mmol) y DMF (3.0 mL); rt, 16 h. La cromatografía (50 % EtOAc en hexanos) produjo un aceite color amarillo (45 mg, 43%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.28-8.27 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.22 (br, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.51-7.42 (m, 3H), 6.34 (br, 1H), 5.29 (br, 1H), 4.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.55 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.277 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). LCMS (ESI, -ve) *m/z* 500 (M-H)⁻.

El Ejemplo 151 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP16 - a partir de HCl 2 M en EtzO (3.0 mL), terc-butil-((5-((5-(etilcarbamoil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonyl)tiazol-2-il)metil)carbamato (45 mg, 0.090 mmol) y DCM (2.0 mL); rt, 16 h. El precipitado se filtró y se lavó con EtzO para producir un sólido blanco (30 mg, 70%). ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.52 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.47 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, Metanol-*d*₄) δ 170.69, 167.33, 149.07, 144.84, 143.85, 142.19, 139.32, 138.23, 132.11, 130.37, 130.00, 128.90, 128.26, 126.04, 41.20, 36.13, 14.76. HRMS (ESI) para C₁₉H₂₀N₃O₃S₂ ([M+H]⁺): Calculado 402.0946; Observado 402.0951.

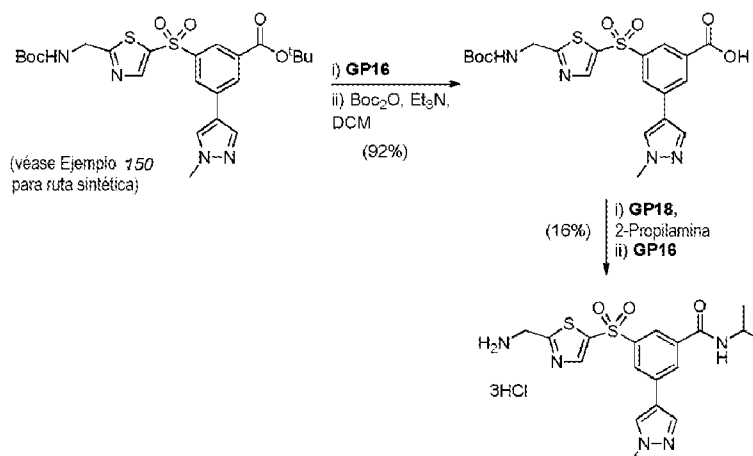
Ejemplo 152: Diclorhidrato de 5-((2-(Aminometil)tiazol-5-il)sulfonyl)-N-(2-hidroxietil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Terc-Butil-((5-((5-((2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etil)carbamoil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonyl)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP18 - a partir del ácido 5-((2-(((tert-butoxicarbonyl)amino)metil)tiazol-5-il)sulfonyl)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (200 mg, 0.421 mmol), HATU (192 mg, 0.505 mmol), 2-((tert-butildimetilsilil)oxi)ethan-1-amina (111 mg, 0.634 mmol), DIPEA (0.22 mL, 1.26 mmol) y DMF (6.0 mL); rt, 16 h. La cromatografía (50 % EtOAc en hexanos) produjo un aceite color amarillo (144 mg, 54%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.26-8.24 (m, 3H), 8.19 (s, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.50-7.41 (m, 3H), 6.76 (br, 1H), 5.36 (br, 1H), 4.57 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.63-3.59 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.21 (s, 6H). LCMS (ESI, -ve) *m/z* 630 (M-H)⁻.

El Ejemplo 152 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP16 - a partir de 2 M HCl en dioxano (10 mL), terc-butil-((5-((5-((2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etil)carbamoil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonyl)tiazol-2-il)metil)carbamato (144 mg, 0.236 mmol) y DCM (2.0 mL); rt, 16 h. El precipitado se filtró y se lavó con EtzO para producir un sólido blanco (68 mg, 59%). ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.55 - 8.30 (m, 4H), 7.77 - 7.62 (m, 2H), 7.55 - 7.40 (m, 3H), 4.56 (s, 2H), 3.81 - 3.49 (m, 4H). ¹³C RMN (126 MHz, Metanol-*d*₄) δ 170.60, 167.89, 149.08, 144.74, 143.75, 142.17, 139.22, 138.09, 132.22, 130.34, 129.96, 128.90, 128.25, 126.11, 61.43, 43.79, 41.60. HRMS (ESI) para C₁₉H₂₀N₃O₄S₂ ([M+H]⁺): Calculado 418.0895; Observado 402.0893.

Ejemplo 153: Triclorhidrato del ácido 3-((2-(Aminometil)tiazol-5-il)sulfonyl)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzoico



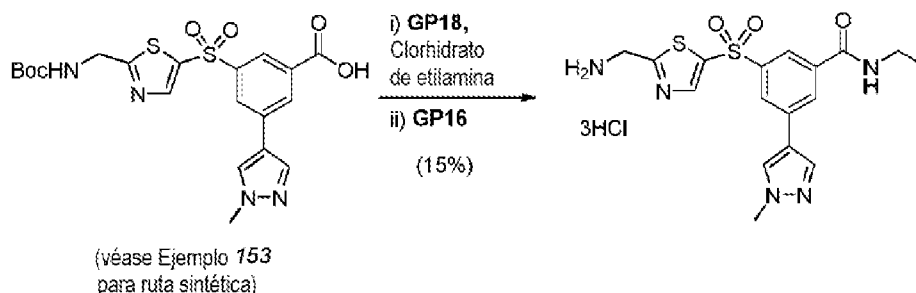
Clorhidrato del ácido 3-((2-(Aminometil)thiazol-5-il)sulfonyl)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzoico se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP16 - a partir de HCl 2 M en dietil éter (10 mL), terc-butyl-3-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)methyl)thiazol-5-il)sulfonyl)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzoato (200 mg, 0.375 mmol) y DCM (1.0 mL); rt, 16 h. El precipitado se filtró y se lavó con Et₂O para producir un sólido blanco (130 mg, 92%). ¹H RMN (400 MHz, OMSO-*d*₆) δ 13.9 (br, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.58 (br, 3H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.88 (s, 3H). LCMS (ESI) *m/z* 379 (M+H)⁺.

Trietilamina (0.78 mL, 5.60 mmol) y Boc₂O (0.20 g, 0.917 mmol) se añadieron secuencialmente a una solución de clorhidrato del ácido 3-((2-(aminometil)thiazol-5-il)sulfonyl)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzoico (330 mg, 0.792 mmol) en DCM (10 mL), con agitación a 0 °C durante 16 horas, calentando hasta temperatura ambiente. Después de completar la reacción el disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir el ácido 3-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)methyl)thiazol-5-il)sulfonyl)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzoico (425 mg, crudo), que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, OMSO-*d*₆) δ 10.9 (br, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.85 (br, 1H), 4.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.37 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 423 (M-^tBu+2H)⁺.

Terc-Butil-((5-((3-(isopropilcarbamoil)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)sulfonyl)thiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP18 - a partir del ácido 3-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)methyl)thiazol-5-il)sulfonyl)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzoico (175 mg, ~0.36 mmol), HATU (180 mg, 0.473 mmol), isopropilamina (0.043 g, 0.727 mmol), DIPEA (0.20 mL, 1.12 mmol) y DMF (3.0 mL); rt, 1 h. La cromatografía (1.5% MeOH en DCM) produjo un sólido blanco (40 mg, 21%). ¹H RMN (400 MHz, OMSO-*d*₆) δ 8.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (br, 1H), 4.40 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). LCMS (ESI) *m/z* 464 (M-^tBu+2H)⁺.

El Ejemplo 153 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP16 - a partir de HCl 2 M en dietil éter (5.0 mL), terc-butyl-((5-((3-(isopropilcarbamoil)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)sulfonyl)thiazol-2-il)metil)carbamato (40 mg, 0.0771 mmol) y DCM (1.0 mL); rt, 16 h. El precipitado se filtró y se lavó con Et₂O para producir un sólido blanco (25 mg, 78%). ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.50 (s, 1H), 8.44 - 8.17 (m, 5H), 4.57 (s, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H). ¹³C RMN (126 MHz, Metanol-*d*₄) δ 170.61, 166.63, 149.16, 143.90, 142.18, 138.45, 137.00, 135.67, 131.76, 130.44, 127.18, 125.38, 122.19, 43.58, 41.47, 39.45, 22.46. HRMS (ESI) para C₁₈H₂₁N₅O₃S₂ ([M+H]⁺): Calculado 420.1164; Observado 420.1159.

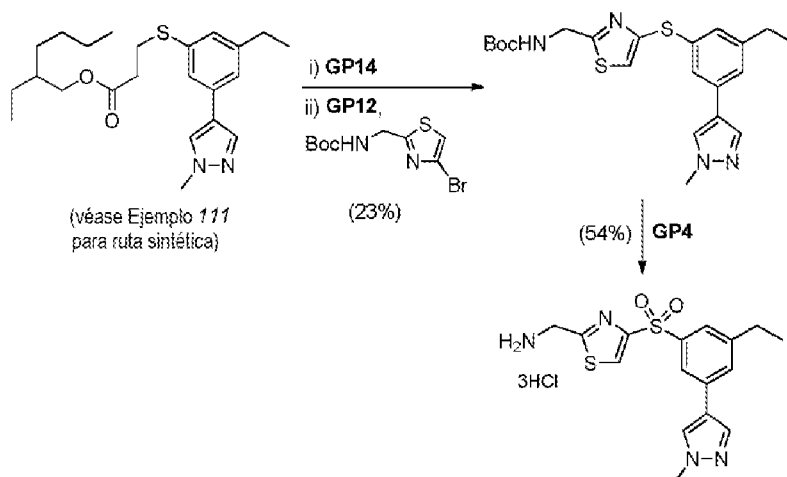
Ejemplo 154: Ácido 3-((2-(Aminometil)thiazol-5-il)sulfonyl)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzoico



Terc-Butil-((5-((3-(etilcarbamoyl)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)sulfonyl)thiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP18 - a partir del ácido 3-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)thiazol-5-il)sulfonyl)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzoico (175 mg, 0.366 mmol), HATU (180 mg, 0.474 mmol), clorhidrato de etilamina (60 mg, 0.736 mmol), DIPEA (0.20 mL, 1.09 mmol) y DMF (3.0 mL); rt, 1 h. La cromatografía (1.5% MeOH en DCM) produjo un sólido blanco (40 mg, 22%). ¹H RMN (400 MHz, OMSO-*d*₆) δ 8.78 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.84 (br, 1H), 4.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.36-3.30 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS (ESI) *m/z* 450 (M-^tBu+2H)⁺.

El Ejemplo 154 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP16 - a partir de HCl 2 M en dietil éter (5.0 mL), terc-butil-((5-((3-(etilcarbamoyl)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)sulfonyl)thiazol-2-il)metil)carbamato (40 mg, 0.07 mmol) y DCM (1.0 mL); rt, 16 h. El precipitado se filtró y se lavó con Et₂O para producir un sólido blanco (25 mg, 70%). ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.50 (s, 1H), 8.36 - 8.25 (m, 4H), 8.09 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, Metanol-*d*₄) δ 170.62, 167.28, 149.12, 143.95, 142.22, 138.23, 137.38, 136.14, 131.18, 130.23, 127.06, 125.06, 122.02, 41.35, 39.35, 36.13, 14.78. HRMS (ESI) para C₁₇H₂₀N₅O₃S₂ ([M+H]⁺): Calculado 406.1007; Observado 406.1017.

Ejemplo 155: Triclorhidrato de (4-((3-Etil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)sulfonyl)thiazol-2-il)metanamina

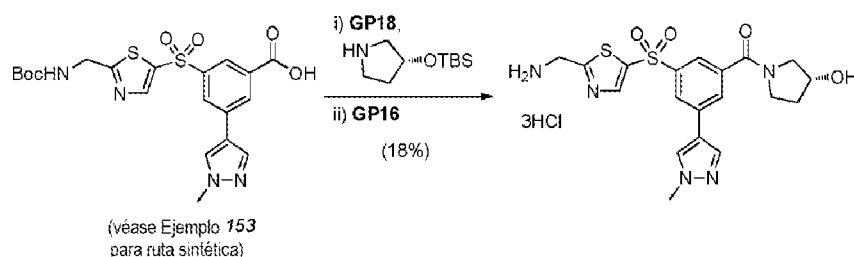


Terc-Butil-((4-((3-etil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)tio)thiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) 2-etilhexil 3-((3-etil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)tio)propanoato (0.95 g, 2.36 mmol), KO^tBu (1.0 M en THF; 4.71 mL, 4.71 mmol), THF (20 mL); -78 °C, 1 h. ii) Pd₂(dba)₃ (78 mg, 5 mol%), Xantphos (99 mg, 10 mol%), terc-butil-((4-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (0.50 g, 1.71 mmol), DIPEA (0.74 mL, 4.26 mmol) y tolueno (20 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (45% EtOAc en hexanos) produjo un aceite color amarillo pálido (0.17 g, 23%). ¹H RMN (400 MHz, OMSO-*d*₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.37 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.58 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.19-1.15 (m, 3H). LCMS (ESI) *m/z* 431 (M+H)⁺.

El Ejemplo 155 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) m-CPBA (55%; 272 mg, 0.867 mmol), terc-butil-((4-((3-etil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)tio)thiazol-2-il)metil)carbamato (0.17 g, 0.395 mmol) y DCM (10 mL); rt, 3 h. La cromatografía (25% EtOAc en ciclohexano), sólido blancuzco (140 mg, 77%); ii) HCl 2 M en Et₂O (6 mL), terc-butil-((4-((3-etil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)sulfonyl)thiazol-2-

il)metil)carbamato (140 mg, 0.303 mmol) y DCM (6 mL); rt, 3 h. Se obtuvo un sólido blanco (100 mg, 70%) sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) δ 8.70 (s, 1H), 8.36 - 7.98 (m, 3H), 7.83 - 7.72 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.08 - 3.92 (m, 3H), 2.78 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, Metanol- d_4) δ 166.38, 155.19, 148.39, 141.75, 136.26, 134.47, 131.72, 131.62, 130.54, 126.83, 123.52, 123.14, 40.85, 39.11, 29.58, 15.76. HRMS (ESI) para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): Calculado 363.0949; Observado 363.0956.

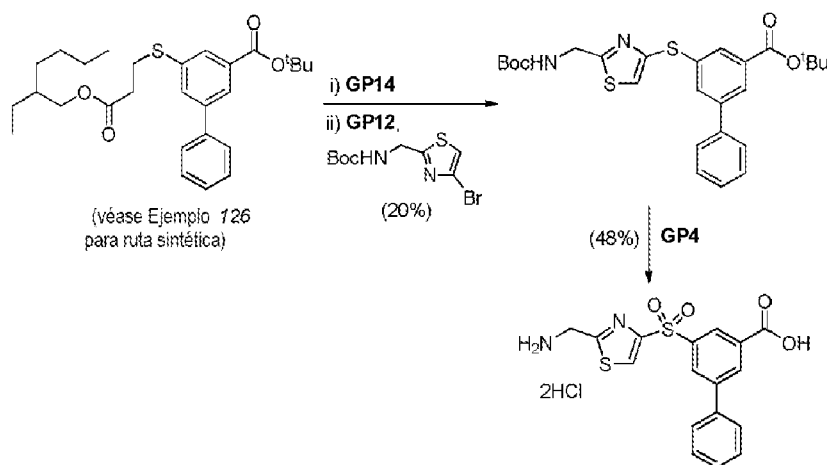
Ejemplo 156: Triclorhidrato de (*R*)-(3-((2-(Aminometil)tiazol-5-il)sulfonil)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona



Terc-Butil-(*R*)-((5-((3-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-carbonil)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)sulfonil)tiazol-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP18 - a partir del ácido 3-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-5-il)sulfonil)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzoico (200 mg, 0.418 mmol), HATU (200 mg, 0.526 mmol), (*R*)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina (100 mg, 0.498 mmol), DIPEA (0.21 mL, 1.25 mmol) y DMF (4.0 mL); rt, 1 h. La cromatografía (1.5% MeOH en DCM) produjo un aceite color marrón claro (70 mg, 25%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (br, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.50-4.40 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.61-3.44 (m, 4H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 0.89-0.79 (m, 8H), 0.10-0.09 (m, 6H). LCMS (ESI -ve) m/z 660 (M-H).

El Ejemplo 156 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP16 - a partir de HCl 2 M en dietil éter (5.0 mL), terc-butil-(*R*)-((5-((3-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-carbonil)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)sulfonil)tiazol-2-il)metil)carbamato (70 mg, 0.10 mmol) y DCM (1.0 mL); rt, 16 h. El precipitado se filtró y se lavó con Et₂O para producir un sólido blanco (40 mg, 70%). ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) para una mezcla de rotámeros δ 8.50 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.52 (br, 0.5H), 4.41 (br, 0.5H), 4.00 (s, 3H), 3.81 - 3.59 (m, 2.5H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 3.33 - 3.27 (m, 0.5H), 2.22 - 1.84 (m, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, Metanol- d_4) para una mezcla de rotámeros δ 170.69, 169.51, 149.14, 143.88, 142.11, 140.39, 140.35, 137.16, 136.03, 131.38, 130.21, 130.15, 126.00, 124.85, 124.76, 121.92, 71.49, 70.22, 66.88, 58.33, 55.75, 45.67, 41.23, 39.23, 35.33, 33.44. HRMS (ESI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): Calculado 448.1113; Observado 448.1112.

Ejemplo 157: Diclorhidrato del ácido 5-((2-(Aminometil)tiazol-4-il)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico

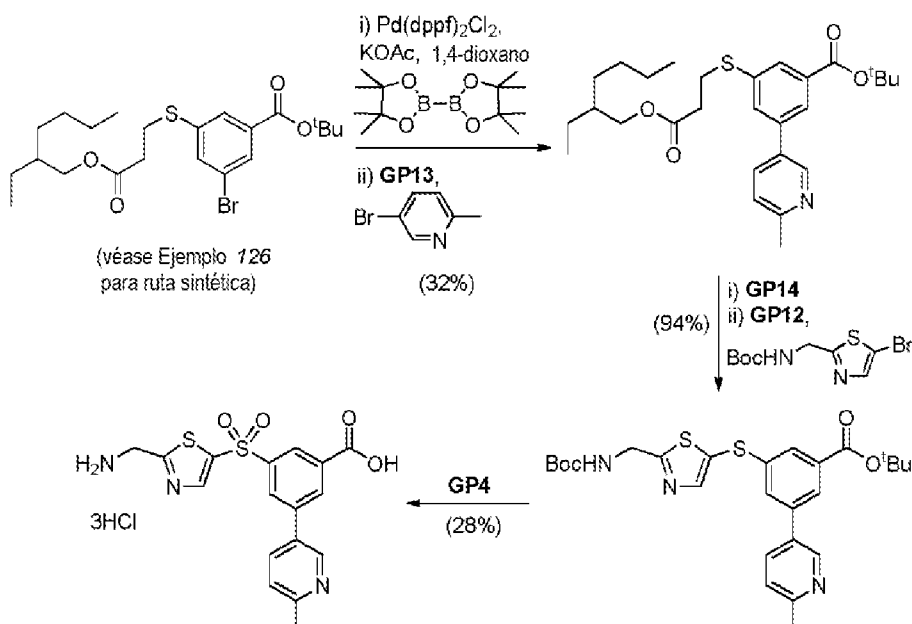


Terc-butyl-5-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-4-il)tio)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) terc-butyl-5-((3-((2-etilhexil)oxi)-3-oxopropil)tio)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato (1.0 g, 2.12 mmol), KO^tBu (1.0 M en THF; 4.25 mL, 4.25 mmol), THF (10 mL); -78 °C, 1 h. ii) Pd₂(dba)₃ (78 mg, 5 mol%), Xantphos (99 mg, 10 mol%), terc-butyl-((4-bromotiazol-2-

il)metil)carbamato (0.50 g, 1.71 mmol), DIPEA (0.59 mL, 3.41 mmol) y tolueno (20 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (8-10% EtOAc en hexanos) produjo un aceite color amarillo pálido (0.17 g, 20%). ¹H RMN (400 MHz, OMSO-*d*₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87-7.78 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.44-7.40 (m, 1H), 4.39 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.40 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 499 (M+H)⁺.

El Ejemplo 157 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) m-CPBA (55%; 234 mg, 0.746 mmol), terc-butil-5-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-4-il)tio)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato (0.17 g, 0.341 mmol) y DCM (5 mL); rt, 3 h. La cromatografía (25% EtOAc en ciclohexano), sólido blancuzco (120 mg, 66%); ii) HCl 2 M en Et₂O (10 mL), terc-butil-5-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-4-il)sulfonyl)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato (120 mg, 0.226 mmol) y DCM (6.0 mL); rt, 3 h. Se obtuvo un sólido blanco (74 mg, 73%) sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.76 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.54 - 7.42 (m, 3H), 4.53 (s, 2H). ¹³C RMN (126 MHz, Metanol-*d*₄) δ 167.50, 166.67, 154.61, 144.54, 142.28, 139.26, 134.34, 134.11, 131.24, 131.08, 130.39, 129.95, 128.98, 128.16, 40.87. HRMS (ESI) para C₁₇H₁₅N₂O₄S₂ ([M+H]⁺): Calculado 375.0473; Observado 375.0480.

Ejemplo 158: Diclorhidrato del ácido 3-((2-(Aminometil)tiazol-5-il)sulfonyl)-5-(6-metilpiridin-3-il)benzoico



Una mezcla de terc-butil-3-bromo-5-((3-((2-etilhexil)oxi)-3-oxopropil)tio)benzoato (4.2 g, 8.89 mmol), bis(pinacolato)diboro (2.8 g, 10.7 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0.73 g, 10 mol%), KOAc (1.8 g, 17.8 mmol) y 1,4-dioxano (45 mL) se desgasificó con N₂ durante 10 min, luego se calentó a 100 °C con agitación durante 15 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua (50 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró bajo presión reducida. La cromatografía (9% EtOAc en hexanos) produjo terc-butil-3-((3-((2-etilhexil)oxi)-3-oxopropil)tio)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato como un semisólido incoloro (3.8 g, 79%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 3.93 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.66-2.61 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.31-1.67 (m, 21H), 0.85 - 0.81 (m, 6H), LCMS (ESI) *m/z* 521 (M+H)⁺.

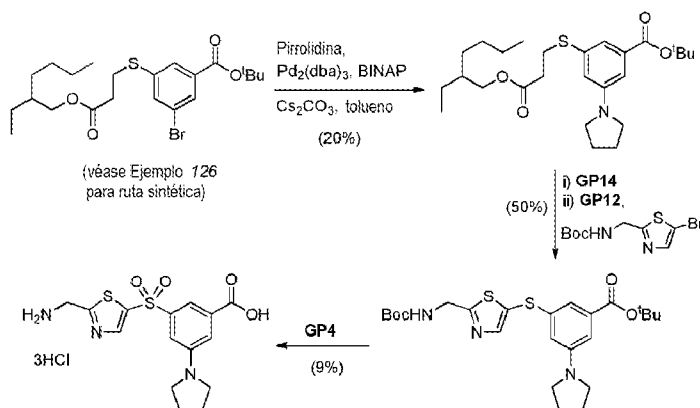
Terc-butil-3-((3-((2-etilhexil)oxi)-3-oxopropil)tio)-5-(6-metilpiridin-3-il)benzoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP13 - a partir de terc-butil-3-((3-((2-etilhexil)oxi)-3-oxopropil)tio)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (2.1 g, 4.04 mmol), 5-bromo-2-metilpiridina (0.70 g, 4.04 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.47 g, 10 mol%), Cs₂CO₃ (2.6 g, 8.1 mmol), 1,4-dioxano (20 mL), agua (4 mL); 100 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (34% EtOAc en hexano) produjo un semisólido blanco (0.9 g, 47%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.0 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 3.93 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.34-3.25 (m, 2H), 2.67 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.3-1.27 (m, 9H), 0.83-0.79 (m, 6H). LCMS (ESI) *m/z* 486 (M+H)⁺.

Terc-butil-3-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-5-il)tio)-5-(6-metilpiridin-3-il)benzoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) terc-butil-3-((3-((2-etilhexil)oxi)-3-oxopropil)tio)-5-(6-metilpiridin-3-il)benzoato (0.5 g, 1.03 mmol), KO^tBu (1.0 M en THF; 2.1 mL, 2.1 mmol), THF (10 mL); -78 °C, 1 h. ii) Pd₂(dba)₃ (47 mg, 5 mol%), Xantphos (60 mg, 10 mol%), terc-butil-((4-bromotiazol-2-

il)metil)carbamato (301 mg, 1.02 mmol), DIPEA (0.40 mL, 2.06 mmol) y tolueno (15 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (42% EtOAc en hexanos) produjo un semisólido color marrón (0.50 g, 94%). ¹H RMN (400 MHz, OMSO-*d*₆) δ 8.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.78-7.66 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.4 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.37 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 514 (M+H)⁺.

El Ejemplo 158 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) *m*-CPBA (55%; 687 mg, 2.19 mmol), terc-butil-3-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-5-il)tio)-5-(6-metilpiridin-3-il)benzoato (0.45 g, 0.870 mmol) y DCM (20 mL); rt, 16 h. La cromatografía (55% EtOAc en ciclohexano), semisólido amarillo (180 mg, 38%); ii) HCl 2 M en Et₂O (4.0 mL), terc-butil-3-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-5-il)sulfonyl)-5-(6-metilpiridin-3-il)benzoato (70 mg, 0.128 mmol) y DCM (2.0 mL); rt, 16 h. El precipitado se filtró y se lavó con Et₂O para producir un sólido blanco (45 mg, 91%) sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 9.20 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.78 - 8.64 (m, 3H), 8.56 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.90 (s, 3H), ¹³C RMN (126 MHz, Metanol-*d*₄) δ 171.05, 166.63, 155.37, 149.61, 145.95, 144.66, 141.62, 141.20, 137.91, 136.31, 135.42, 134.95, 131.25, 130.15, 129.60, 41.43, 19.78. HRMS (ESI) para C₁₇H₁₆N₃O₄S₂ ([M+H]⁺): Calculado 390.0582; Observado 390.0585.

Ejemplo 159: Triclorhidrato del ácido 3-((2-(Aminometil)tiazol-5-il)sulfonyl)-5-(pirrolidin-1-il)benzoico

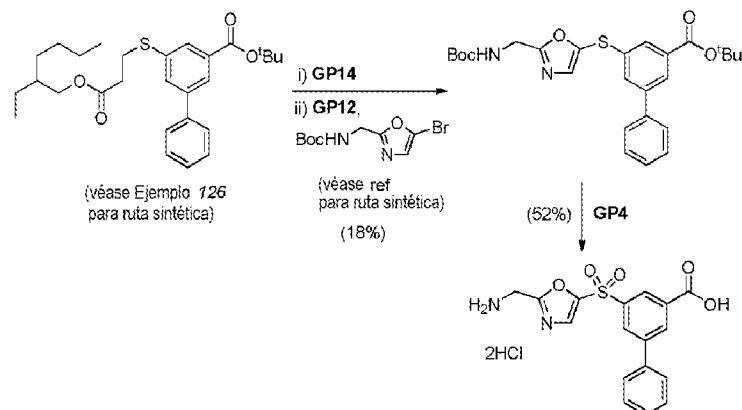


Una mezcla de terc-butil-3-bromo-5-((3-((2-ethylhexil)oxi)-3-oxopropil)tio)benzoato (4.0 g, 8.47 mmol), pirrolidina (0.72 g, 10.2 mmol), BINAP (0.27 g, 0.42 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.78 g, 10 mol%), Cs₂CO₃ (5.5 g, 16.9 mmol) y tolueno (40 mL) se desgasificó con N₂ durante 10 min, luego se calentó a 100 °C con agitación durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró bajo presión reducida. La cromatografía (18% EtOAc en hexanos) produjo terc-butil-3-((3-((2-ethylhexil)oxi)-3-oxopropil)tio)-5-(pirrolidin-1-il)benzoato como un semisólido amarillo (0.8 g, 20%). ¹H RMN (400 MHz, OMSO-*d*₆) δ 7.02 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.3-3.23 (m, 4H), 3.17 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.97-1.94 (m, 4H), 1.57-1.46 (m, 9H), 1.23 (s, 9H), 0.85-0.81 (m, 6H). LCMS (ESI) *m/z* 464 (M+H)⁺.

Terc-butil-3-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-5-il)tio)-5-(pirrolidin-1-il) benzoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) terc-butil-3-((3-((2-ethylhexil)oxi)-3-oxopropil)tio)-5-(pirrolidin-1-il)benzoato (0.80 g, 1.73 mmol), KO^tBu (1.0 M en THF; 3.5 mL, 3.5 mmol), THF (15 mL); -78 °C, 1 h. ii) Pd₂(dba)₃ (80 mg, 5 mol%), Xantphos (100 mg, 10 mol%), terc-butil-((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (0.5 g, 1.73 mmol), DIPEA (0.6 mL, 3.4 mmol) y tolueno (15 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (26% EtOAc en hexanos) produjo un semisólido color marrón (0.42 g, 50%). ¹H RMN (400 MHz, OMSO-*d*₆) δ 7.94 (s, 1H), 7.78 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.37 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.19 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 1.93 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.38 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 492 (M+H)⁺.

El Ejemplo 159 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) *m*-CPBA (55%; 1.0 g, 3.24 mmol), terc-butil-3-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-5-il)tio)-5-(pirrolidin-1-il)benzoato (0.40 g, 0.813 mmol) y DCM (15 mL); rt, 16 h. La cromatografía (31% EtOAc en ciclohexano) luego TLC preparativa (20% EtOAc en ciclohexano), semisólido amarillo (53 mg, 12%); ii) HCl 2 M en dietil éter (2.0 mL), terc-butil-3-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-5-il)sulfonyl)-5-(pirrolidin-1-il)benzoato (50 mg, 0.095 mmol) y DCM (1.0 mL); rt, 8 h. El precipitado se filtró y se lavó con Et₂O para producir un sólido blanco (30 mg, 71%). ¹H RMN (400 MHz, OMSO-*d*₆) δ 13.47 (br, 1H), 8.61 (br, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.38 - 3.29 (m, 4H), 2.06 - 1.94 (m, 4H). LCMS (ESI) *m/z* 368 (M+H)⁺.

Ejemplo 160: Clorhidrato del ácido 5-((2-(Aminometil)oxazol-5-il)sulfonyl)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico



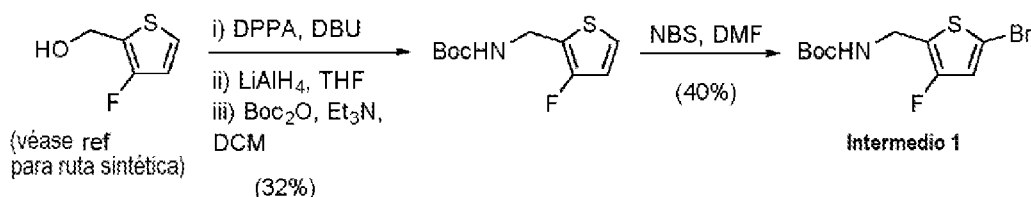
Ref - (Curtis, M. *et al*, 2013).

Terc-butil-5-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)oxazol-5-il)tio)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) terc-butil-5-((3-((2-etilhexil)oxi)-3-oxopropil)tio)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato (0.30 g, 0.638 mmol), KO^tBu (1.0 M en THF; 1.27 mL, 1.27 mmol), THF (5 mL); -78 °C, 1 h. ii) Pd₂(dba)₃ (12 mg, 5 mol%), Xantphos (15 mg, 10 mol%), terc-butil-((5-bromooxazol-2-il)metil)carbamat (70 mg, 0.252 mmol), DIPEA (0.11 mL, 0.637 mmol) y tolueno (10 mL); 110 °C, 16 h. La cromatografía (40% EtOAc en hexanos) produjo un aceite de color ámbar (22 mg, 18%). ¹H RMN (400 MHz, OMSO-*d*₆) δ 7.98 (s, 1H), 7.72 (br, 3H), 7.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.51-7.48 (m, 4H), 4.26 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.31 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 483 (M+H)⁺.

El Ejemplo 160 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) *m*-CPBA (55%; 31 mg, 0.0988 mmol), terc-butil-5-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)oxazol-5-il)tio)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato (22 mg, 0.0456 mmol) y DCM (3 mL); rt, 3 h. La cromatografía (25% EtOAc en ciclohexano) produjo un sólido blancuzco (15 mg, 62%); ii) HCl 2 M en Et₂O (3 mL), terc-butil-5-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)oxazol-5-il)sulfonyl)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato (15 mg, 0.0291 mmol) y DCM (0.5 mL); rt, 16 h. Se obtuvo un sólido blanco (6 mg, 52%) sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.62 - 8.54 (m, 2H), 8.45 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H). ¹³C RMN (126 MHz, Metanol-*d*₄) δ 167.25, 162.97, 150.80, 145.06, 141.75, 139.15, 135.10, 134.78, 130.95, 130.48, 130.12, 128.69, 128.23, 37.20. HRMS (ESI) para C₁₇H₁₅N₂O₅S ([M+H]⁺): Calculado 359.0702; Observado 359.0701.

Ejemplo 161: (3-Fluoro-5-((5-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonyl)tiófen-2-il)metanamina

Síntesis de terc-butil-((5-bromo-3-fluorotiofen-2-il)metil)carbamat (intermedio 1)



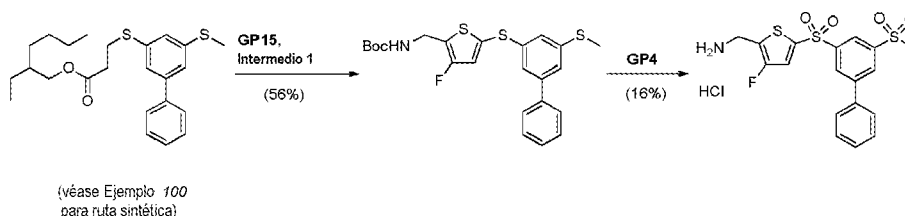
Ref - Black *et al*, WO 2010/148488 A1

Se añadió DBU (1.34 g, 8.82 mmol) a una mezcla (3-fluorotiofen-2-il)metanol (0.97 g, 7.34 mmol) y difenil fosforil azida (DPPA; 2.42 g, 8.80 mmol) en tolueno (10 mL) a 0 °C y la reacción se agitó durante 1 h a rt. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 × 100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (1% EtOAc en hexanos) para producir 2-(azidometil)-3-fluorotiofeno (1.2 g, cuant.) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.20 (dd, *J* = 5.3, 3.9 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H). LCMS (ESI) *m/z* no se ionizó.

Una solución de 2-(azidometil)-3-fluorotiofeno (1.2 g, ~7.34) en THF (11 mL) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de LiAlH₄ (0.58 g, 15.3 mmol) en THF (4.0 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a rt durante 1 h,

- y la reacción se inactivó con EtOAc (3 mL), ac. NaOH (10%, 3 mL), y agua (2 mL). El precipitado se filtró y se lavó con EtOAc (100 mL). El filtrado se lavó con agua (80 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente bajo presión reducida para producir (3-fluorotiofen-2-il)metanamina (1.0 g) como un aceite incoloro. Se añadió DCM (10 mL) seguido por y EtsN (2.64 mL, 19.1 mmol) y luego BoczO (2.49 g, 11.4 mmol) y la mezcla se agitó durante a rt durante 16 h antes se diluyó con DCM (100 mL). La fase orgánica se lavó con agua (100 mL), salmuera (2 × 100 mL) y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (10% EtOAc en hexanos) para producir terc-butil-((3-fluorotiofen-2-il)metil)carbamato como un aceite incoloro (0.56 g, 32%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.45-7.37 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H).
- 10 *N*-Bromosuccinimida (NBS; 474 mg, 2.67 mmol) se añadió a una solución de terc-butil-((3-fluorotiofen-2-il)metil)carbamato (0.56 g, 2.42 mmol) en DMF (7.0 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a rt durante 3 h antes se diluyó con EtzO (80 mL). La fase orgánica se lavó con cold agua (3 × 30 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (8% EtOAc en hexanos) para producir terc-butil-((5-bromo-3-fluorotiofen-2-il)metil)carbamato como un sólido color amarillo pálido (300 mg, 40%). ¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.51 (br, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.11 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H).

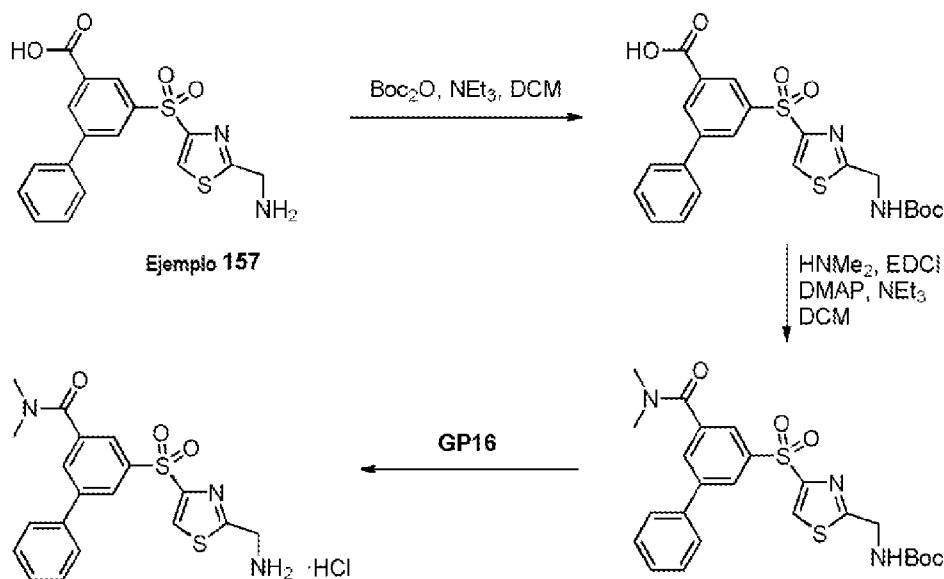
Síntesis del compuesto Ejemplo 161



- Terc-Butil-((3-fluoro-5-((5-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)tiofen-2-il)metil)carbamato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP15 - a partir de 2-etilhexil 3-((5-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)propanoato (0.419 g, 1.01 mmol), NaO^tBu (223 mg, 2.32 mmol), tolueno/^tBuOH (4:1, 10 mL); rt, 4 h, luego terc-butil-((5-bromo-3-fluorotiofen-2-il)metil)carbamato intermedio 1 (240 mg, 0.769 mmol), Pd₂(dba)₃ (106 mg, 15 mol%) y Xantphos (134 mg, 30 mol%); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (15% EtOAc en hexano) produjo un aceite color amarillo como (200 mg, 56%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.52-7.51 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.31 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.89 (br, 1H), 4.38 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 345 (M-NHBoc)⁺.

- El Ejemplo 161 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) *m*-CPBA (55%; 544 mg, 1.74 mmol), terc-butil-((3-fluoro-5-((5-(metiltio)-[1,1'-bifenil]-3-il)tio)tiofen-2-il)metil)carbamato (200 mg, 0.434 mmol) y DCM (10 mL); rt, 3 h. La cromatografía (35% en EtOAc en hexanos), sólido blancuzco (53 mg, 23%); ii) 2 M HCl en dioxano (4.0 mL), terc-butil-((3-fluoro-5-((5-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonil)tiofen-2-il)metil)carbamato (43 mg, 0.0819 mmol) y DCM (2.0 mL); rt, 5 h. El precipitado se filtró y se lavó con EtzO para producir un sólido blanco (25 mg, 66 %). ¹H RMN (500 MHz, OMSO-*d*₆) δ 8.65 (br, 3H), 8.59 - 8.49 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 - 7.81 (m, 2H), 7.68 - 7.45 (m, 3H), 4.20 (s, 2H), 3.46 (s, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 155.78 (d, *J* = 265.9 Hz), 144.21, 143.82, 142.92, 139.39 (d, *J* = 7.6 Hz), 137.00, 131.30, 130.08, 129.88, 129.81, 128.00, 124.96 (d, *J* = 17.6 Hz), 124.57 (d, *J* = 25 Hz), 124.28, 43.51, 32.77. ¹⁹F RMN (471 MHz, OMSO-*d*₆) δ -122.29. HRMS (ESI) para C₁₈H₁₄FO₄S₃ ([M-NH₂]⁺): Calculado 409.0038; Observado 409.0026.

Ejemplo 162: Clorhidrato de 5-((2-(Aminometil)tiazol-4-il)sulfonil)-*N,N*-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

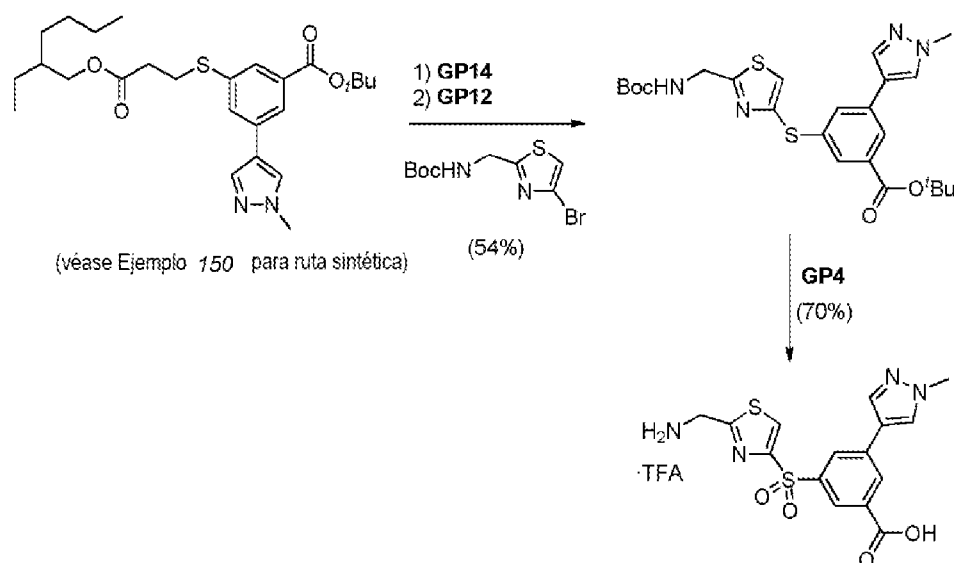


Trietilamina (0.17 mL, 1.25 mmol) se añadió a una suspensión del Ejemplo 157 (123 mg, 0.25 mmol) en diclorometano (5 mL), con agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos, antes de añadir Boc₂O (60 mg, 0.28 mmol), con agitación continua durante 18 horas. La mezcla de reacción luego se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y se lavó con 0.5 M ac. HCl (20 mL), agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró para dar el producto crudo, que se lavó con 1:1 dietil éter:hexano para dar el ácido 5-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)thiazol-4-il)sulfonyl)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (95 mg, 79% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 13.77 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (t, 1H, *J* = 1.7 Hz), 7.82 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz), 7.75 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz), 7.54 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.48 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 4.36 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 1.36 (s, 9H) ppm; LCMS (ESI) *m/z* 497.0807 enontrado (M+Na)⁺, C₂₂H₂₂N₂S₂O₆Na.

Trietilamina (0.13 mL, 0.95 mmol) y DMAP (23 mg, 0.19 mmol) se añadieron a una solución de ácido 5-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)thiazol-4-il)sulfonyl)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (90 mg, 0.19 mmol) y dimetilamina (33% en EtOH (~5.6 M), 0.05 mL, 0.29 mmol) en diclorometano anhidro (4 mL), con agitación a 0 °C bajo nitrógeno durante 10 mins. EDCI·HCl (40 mg, 0.20 mmol) se añadió luego en una porción y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 24 horas calentando hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con NaHCO₃ ac. saturado (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró para dar el producto crudo. La Purificación cromatográfica (4→100% EtOAc en hexano luego 0→20% metanol en EtOAc) produjo un aceite color amarillo (22 mg, 23%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.31 (t, 1H, *J* = 1.7 Hz), 8.19 (s, 1H), 8.02 (t, 1H, *J* = 1.6 Hz), 7.89 (t, 1H, *J* = 1.6 Hz), 7.61 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz), 7.48 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 7.42 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 5.23 (brs, 1H), 4.55 (d, 2H, *J* = 6.1 Hz), 3.15 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.43 (s, 9H) ppm; LCMS (ESI) *m/z* 402.0932 enontrado (M-Boc+H)⁺, C₂₄H₂₈N₃O₅S₂.

El Ejemplo 162 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP16 - a partir de terc-butyl-((4-((5-(dimetilcarbamoyl)-[1,1'-bifenil]-3-il)sulfonyl)thiazol-2-il)metil) carbamato (20 mg, 0.04 mmol), HCl 4 M en dioxano (0.5 mL); rt, 4 h. La mezcla se concentró *in vacuo* y se secó al vacío para producir el clorhidrato de amina como un sólido blancuzco (16 mg, 92%). ¹H RMN (MeOD-*d*₄, 500 MHz) δ 8.75 (s, 1H), 8.33 (t, 1H, *J* = 1.7 Hz), 8.09 (t, 1H, *J* = 1.5 Hz), 8.03 (t, 1H, *J* = 1.6 Hz), 7.70 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz), 7.53 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.47 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 4.54 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.05 (s, 3H) ppm; ¹³C RMN (MeOD-*d*₄, 125 MHz) δ 171.4, 166.6, 154.7, 144.5, 142.3, 139.5, 139.4, 131.8, 130.9, 130.4, 130.0, 128.5, 128.3, 126.8, 40.8, 40.0, 35.8 ppm; HRMS (ESI) *m/z* 402.0916 enontrado (M+H)⁺, 402.0941 calculado para C₁₉H₂₀N₃S₂O₃.

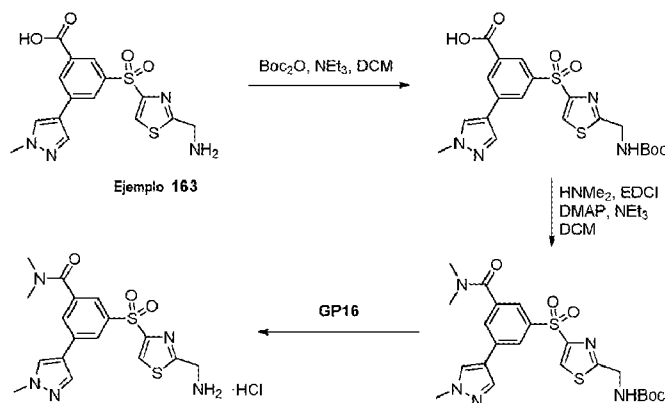
Ejemplo 163: Trifluoroacetato del ácido 3-((2-(Aminometil)thiazol-4-il)sulfonyl)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoico



Terc-butil-3-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-4-il)tio)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoato se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP14 y GP12 - a partir de i) terc-butil-3-((3-((2-etilhexil)oxi)-3-oxopropil)tio)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoato (800 mg, 1.685 mmol), NaO^tBu (405 mg, 4.21 mmol), tolueno:^tBuOH (4:1, 20 mL); rt, 4 h (no se realizó manipulación); ii) A la mezcla de reacción se añadieron terc-butil-((4-bromotiazol-2-il)metil)carbamato (494 mg, 1.685 mmol), Pd₂(dba)₃ (156 mg, 10 mol%), Xantphos (197 mg, 20 mol%); 110 °C, 16 h. La Purificación cromatográfica (15→90% EtOAc en hexanos) produjo un aceite color amarillo (461 mg, 54%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.92 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 7.77 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.36 (br s, 1H), 4.59 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 3.92 (s, 3H), 1.57 (s, 9H), 1.44 (s, 9H) ppm; LCMS (ESI) *m/z* 403.1239 enontrado (M-Boc+H)⁺, C₂₄H₃₁N₄S₂O₄.

El Ejemplo 163 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP4 - a partir de i) terc-butil-3-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-4-il)tio)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoato (460 mg, 0.915 mmol), *m*-CPBA (77%; 451 mg, 2.01 mmol), DCM (20 mL); rt, 18 h; cromatografía (EtOAc/ciclohexano 25→100%, luego MeOH/EtOAc 0→10%). ii) TFA (3.22 mL), DCM (6.5 mL); rt, 4 h. La mezcla se concentró luego se diluyó con Et₂O y el precipitado se recogió mediante filtración, lavado con exceso de Et₂O, y se secó al vacío para producir el trifluoroacetato de amina como un sólido blanco (311 mg, 70% durante dos pasos). ¹H RMN (MeOD-*d*₄, 500 MHz) δ 8.75 (s, 1H), 8.44-8.42 (m, 2H), 8.34 (t, 1H, J = 1.8 Hz), 8.17 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, J = 0.7 Hz), 4.51 (s, 2H), 3.95 (s, 3H) ppm; ¹³C RMN (MeOD-*d*₄, 125 MHz) δ 167.6, 166.7, 154.8, 142.3, 137.8, 136.4, 134.4, 132.2, 130.9, 130.3, 129.2, 127.8, 121.7, 40.8, 39.2 ppm; HRMS (ESI) *m/z* 379.0505 enontrado (M+H)⁺, 379.0529 calculado para C₁₅H₁₅N₄S₂O₄.

Ejemplo 164: Clorhidrato de 3-((2-(Aminometil)tiazol-4-il)sulfonil)-N,N-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida



Trietilamina (0.34 mL, 2.485 mmol) se añadió a una suspensión del Ejemplo 163 (245 mg, 0.497 mmol) en diclorometano (6 mL), con agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos, antes de añadir Boc₂O (119 mg, 0.547 mmol), con agitación continua durante 18 horas. La mezcla de reacción luego se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y se lavó con 0.5 M ac. HCl (20 mL), agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró para dar el producto crudo, que se lavó con 1:1 dietil éter:hexanos para dar el ácido 3-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-4-il)sulfonil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoico (207 mg, 87% de rendimiento) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 13.64 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (t, 1H, *J* = 1.7 Hz), 8.21 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz), 4.35 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 3.88 (s, 3H), 1.37 (s, 9H) ppm; LCMS *m/z* 501.0890 enontrado (M+Na)⁺ para C₂₀H₂₂N₄S₂O₆Na.

Trietilamina (0.27 mL, 1.93 mmol) y DMAP (47 mg, 0.387 mmol) se añadieron a una solución de ácido 3-((2-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-4-il)sulfonil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoico (185 mg, 0.387 mmol) y dimetilamina (33% en EtOH (~5.6 M), 0.1 mL, 0.58 mmol) en diclorometano anhidro (6 mL), con agitación a 0 °C bajo nitrógeno durante 10 mins. EDCI·HCl (82 mg, 0.425 mmol) se añadió luego en una porción y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 24 horas calentando hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con NaHCO₃ ac. saturado (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró para dar el producto crudo. La Purificación cromatográfica (75→100% EtOAc en hexano luego 0→30% metanol en EtOAc) produjo un aceite color amarillo (9 mg, 5%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.18 (s, 1H), 8.14 (t, 1H, *J* = 1.7 Hz), 7.84 (t, 1H, *J* = 1.6 Hz), 7.81 (s, 1H), 7.75 (t, 1H, *J* = 1.6 Hz), 7.73 (s, 1H), 5.24 (br s, 1H), 4.54 (d, 2H, *J* = 6.2 Hz), 3.13 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.44 (s, 9H) ppm; LCMS (ESI) *m/z* 406.0986 enontrado (M-Boc+H)⁺ para C₂₂H₂₈N₅O₅S₂.

El Ejemplo 164 se sintetizó de acuerdo con procedimientos generales GP16 - a partir de terc-butil-((4-((3-dimetilcarbamoil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)sulfonil)tiazol-2-il)metil)carbamato (9 mg, 0.018 mmol), HCl 4 M en dioxano (0.5 mL); rt, 4 h. La mezcla se concentró *in vacuo*, se lavó con dietil éter y se secó al vacío para producir el clorhidrato de amina como un sólido blancuzco (7 mg, 89%). ¹H RMN (MeOD-*d*₄, 500 MHz) δ 8.73 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.26 (t, 1H, *J* = 1.6 Hz), 8.09 (s, 1H), 7.97 (t, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.94 (t, 1H, *J* = 1.5 Hz), 4.54 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.04 (s, 3H) ppm; HRMS (ESI) *m/z* 406.0964 enontrado (M+H)⁺, 406.1002 calculado para C₁₇H₂₀N₅S₂O₃.

Materiales y métodos

30 Ensayo de actividad de la enzima LOX

Los compuestos se evaluaron mediante un ensayo cinético enzimático realizado según el siguiente protocolo.

Se prepararon los siguientes reactivos:

Reactivos

CHES 500 mM, pH 9 (con NaOH), filtrado (MW = 207.29)

35 20.7 g en 200 ml en dH₂O

10 % Pluronic F-127 (almacenar a 4°C)

1 g en 10 ml en dH₂O

10% BSA (almacenar a 4°C)

-2,5 g en 25 ml de dH₂O

40 MgCl₂·6H₂O 1 M (MW = 203)

5,1 g en 25 ml de dH₂O

Urea 5 M (MW = 60.06)

60 g en 200 ml de dH₂O

NaCl 5 M (MW = 58.44)

45 14.6 g en 50 ml de dH₂O

Diclorhidrato de cadaverina 8.5 M (MW = 175.10): Sigma, Cat No: C8561

1.49 g en 1 ml de dH₂O

Na₃VO₄ 10 mM, pH 10 (con HCl), hervir para activar (MW= 183.91): Sigma, Cat No: S6508

ES 2 985 706 T3

0.1839 g en 10 ml de dH₂O

Rojo Amplex 20 mM (MW = 257.25): Invitrogen, Cat No: A12222.

5 mg en 1 ml de DMSO (alícuota en 40 µl y almacenar a -20 °C)

1000 U/ml HRP en dH₂O (almacenar a 4°C): Sigma, Cat No: P2088

5 HzOz (almacenar a 4°C): Sigma, Cat No: H1009

DMSO

Tampón de ensayo LOX:

Reactivo	Volumen (µl)	Conc. Final ⁿ
	1 x placa	
500mM CHES, pH9	5000	100mM
10% Pluronic	125	0.05%
F-127		
10% BSA	1250	0.5%
1M MgCl ₂	25	1mM
5M Urea	5000	1M
5M NaCl	500	100mM
dH ₂ O	13100	-
Volumen Total	25 000	-

10 Inhibidores (compuestos de prueba):

Solución madre de 10 mM diluida a 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, 0.003, 0.001, y 0.0003 mM en una placa de fármaco, lo que da como resultado una concentración de 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, y 0.003 µM en el ensayo.

Enzima LOX:

15 La enzima LOX se obtuvo de piel de cerdo mediante el método de Shackleton et al 1990.

Placas de ensayo:

Placas negras de 96 pocillos con fondo plano

Procedimiento:

20 1. Diluir la enzima LOX en tampón de ensayo (~4 ml para una placa, 8 ml para dos placas) (la dilución depende de la actividad del lote)

2. Añadir 0.5 µl de diluciones en serie del compuesto de prueba, por duplicado

3. Añadir 0.5 µl de diluciones en serie de control positivo, BAPN, abajo de la columna 11 (sin duplicación)

4. Agregue los siguientes controles:

0.5 µl de DMSO (100 % de control de actividad)

25 5. Cubra la placa e incube durante 20 minutos a temperatura ambiente en un agitador de placas.

6. Prepare la mezcla de partida:

Reactivo	Volumen	Conc. Final ⁿ
----------	---------	--------------------------

ES 2 985 706 T3

	1 x placa	2 x placa	
Tampón de ensayo	2 ml	3 ml	-
8.5 M Cadaverina	23 µl	34.5 µl	97.8 mM
20 mM Rojo Amplex	10 µl	15 µl	100 µM
1000 U/ml HRP	10 µl	15 µl	5 U/ml

7. Agregue 10 µl de mezcla de partida a los pocillos de control sin HRP.

8. Agregue HRP a la mezcla de partida. Agregue 10 µl a todos los pocillos EXCEPTO No a los pocillos de control HRP

5 9. Incubar durante 45 minutos a temperatura ambiente en un agitador de placas, protegido de la luz.

10. Mida la fluorescencia utilizando un lector de placas:

Longitud de onda de excitación: 545 nanómetros

Longitud de onda de emisión: 585 nanómetro

Protocolo de ensayo de contador HRP

10 1. Diluir 5 µl HzOz en 640 µl dH₂O. Agregue 1 µl de HzOz diluidos a 10 ml de tampón de ensayo. Vórtice

2. Agregue 40 µl de HzOz + tampón de ensayo a cada pocillo de la placa de ensayo del contador, EXCEPTO que no hay pocillos de control de HzOz (agregue solo 40 µl de tampón de ensayo)

3. Añadir 0.5 µl de diluciones en serie del compuesto de prueba, por duplicado

4. Añadir 0.5 µl de diluciones en serie de control positivo, Na₃VO₄, abajo de la columna 11 (sin duplicación)

15 5. Agregue los siguientes controles:

- 0,5 µl de DMSO (100 % de control de actividad)

- 1 µl de HzOz diluidos (control de soplado)

6. Incubar durante 20 minutos a temperatura ambiente en un agitador de placas

7. Prepare la mezcla de partida:

Reactivo	Volumen		Conc. Final ⁿ
	1 x placa	2 x placa	
Tampón de ensayo	2 ml	3 ml	-
20 mM Rojo Amplex	10 µl	15 µl	100 µM
1000 U/ml HRP	10 µl	15 µl	5 U/ml

20

8. Agregue 10 µl de mezcla de partida a los pocillos de control sin HRP

9. Agregue HRP a la mezcla de partida. Agregue 10 µl a todos los pocillos EXCEPTO que No hay pocillos de control HRP

25 10. Incubar durante 5 minutos a temperatura ambiente en un agitador de placas, protegido de la luz (reacción casi instantánea)

11. Mida la fluorescencia utilizando un lector de placas:

- Longitud de onda de excitación: 545 nanómetros

- Longitud de onda de emisión: 585 nanómetro

5

Los valores del blanco (sin controles LOX/sin HzOz) se restan de todas las muestras. Los controles de DMSO se establecen con una actividad del 100 % y las muestras se calculan como un % del control de DMSO. Los datos se trazan utilizando el software Graph pad Prism y se calcula una línea de regresión no lineal utilizando una ecuación de respuesta a la dosis sigmoidea de pendiente variable:

$$Y = \text{Abajo} + (\text{Arriba} - \text{Abajo}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))})$$

10

Donde X es el logaritmo de concentración e Y es la respuesta. La IC₅₀ es la concentración del fármaco que produce un valor de fluorescencia de control porcentual a medio camino entre las mesetas de saturación y efecto cero. Generalmente se realizan dos ensayos independientes y se informa la IC₅₀ media.

Disposición de la placa de ensayo LOX

		100µM	30µM	10µM	3µM	1µM	0.3µM	0.1µM	0.03µM	0.01µM	0.00.3µM	7355	CONTROLES	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Cpdxx1	A	40µl LOX + Tampón de ensayo + 0.5µl Compuesto de prueba 1 + 10µl Mezcla de inicio										40µl LOX + Tampón de ensayo + 0.5µl BAPN + 10µl Mezcla de inicio	Sin HRP 40µl LOX + Tampón de ensayo + 10µl Mezcla de inicio Menos HRP (<100 cpm)	100µM
Cpdxx1	B	40µl LOX + Tampón de ensayo + 0.5µl Compuesto de prueba 1 + 10µl Mezcla de inicio											10µl Mezcla de inicio DMSO 40µl LOX + Tampón de ensayo + 0.5µl DMSO + 10µl Mezcla de inicio (1800-3000)	30µM
Cpdxx2	C	40µl LOX + Tampón de ensayo + 0.5µl Compuesto de prueba 2 + 10µl Mezcla de inicio												10µM
Cpdxx2	D	40µl LOX + Tampón de ensayo + 0.5µl Compuesto de prueba 2 + 10µl Mezcla de inicio												3µM
Cpdxx3	E	40µl LOX + Tampón de ensayo + 0.5µl Compuesto de prueba 3 + 10µl Mezcla de inicio												1µM
Cpdxx3	F	40µl LOX + Tampón de ensayo + 0.5µl Compuesto de prueba 3 + 10µl Mezcla de inicio												0.3µM
Cpdxx4	G	40µl LOX + Tampón de ensayo + 0.5µl Compuesto de prueba 4 + 10µl Mezcla de inicio											Sin LOX 40µl Solo Tampón de ensayo + 10µl Mezcla de inicio (100-200cpm)	0.1µM
Cpdxx4	H	40µl LOX + Tampón de ensayo + 0.5µl Compuesto de prueba 4 + 10µl Mezcla de inicio												0.03µM

Disposición de la placa de ensayo del contador HRP

		100µM	30µM	10µM	3µM	1µM	0.3µM	0.1µM	0.03µM	0.01µM	0.003µM	Na ₂ VO ₄	CONTROLES	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Cpdxx1	A	40µl H ₂ O ₂ + Tampón de ensayo + 0.5µl Compuesto de prueba 1 + 10µl Mezcla de inicio										40µl H ₂ O ₂ + Tampón de ensayo + 0.5µl Na ₂ VO ₄ + 10µl Mezcla de inicio	Sin HRP 40µl H ₂ O ₂ + Tampón de ensayo +	100µM
Cpdxx1	B	40µl H ₂ O ₂ + Tampón de ensayo + 0.5µl Compuesto de prueba 1 + 10µl Mezcla de inicio											10µl Mezcla de inicio Menos HRP (<100 cpm)	30µM
Cpdxx2	C	40µl H ₂ O ₂ + Tampón de ensayo + 0.5µl Compuesto de prueba 2 + 10µl Mezcla de inicio											DMSO 40µl H ₂ O ₂ + Tampón de ensayo +	10µM
Cpdxx2	D	40µl H ₂ O ₂ + Tampón de ensayo + 0.5µl Compuesto de prueba 2 + 10µl Mezcla de inicio											0.5µl DMSO + 10µl Mezcla de inicio (1800-3000)	3µM
Cpdxx3	E	40µl H ₂ O ₂ + Tampón de ensayo + 0.5µl Compuesto de prueba 3 + 10µl Mezcla de inicio												1µM
Cpdxx3	F	40µl H ₂ O ₂ + Tampón de ensayo + 0.5µl Compuesto de prueba 3 + 10µl Mezcla de inicio												0.3µM
Cpdxx4	G	40µl H ₂ O ₂ + Tampón de ensayo + 0.5µl Compuesto de prueba 4 + 10µl Mezcla de inicio											Sin H ₂ O ₂ 40µl Solo Tampón de ensayo +	0.1µM
Cpdxx4	H	40µl H ₂ O ₂ + Tampón de ensayo + 0.5µl Compuesto de prueba 4 + 10µl Mezcla de inicio											10µl Mezcla de inicio (100-200cpm)	0.03µM

Los datos de inhibición de LOX para los compuestos descritos en esta invención se muestran en la Tabla 1.

La inhibición de contrapantalla de HRP no alcanza la IC50 en la concentración máxima utilizada en el ensayo (IC50>100 µM) para todos los compuestos que se muestran en la tabla 1.

5 Ensayo de actividad enzimática LOXL2:

Los compuestos se evaluaron mediante un ensayo cinético enzimático realizado según el siguiente protocolo.

Se prepararon los siguientes reactivos:

Reactivos

CHES 500 mM, pH 9 (con NaOH), filtrado (MW = 207.29)

10 20.7 g en 200 ml en dH₂O

10 % Pluronic F-127 (almacenar a 4°C)

1 g en 10 ml en dH₂O

10 % BSA (almacenar a 4°C)

-2.5 g en 25 ml dH₂O

15 MgCl₂·6H₂O 1 M (MW = 203)

5.1 g en 25 ml dH₂O

Urea 5 M (MW = 60.06)

60 g en 200 ml dH₂O

NaCl 5 M (MW = 58.44)

20 14.6 g en 50 ml dH₂O

Diclorhidrato de cadaverina 8.5 M (MW = 175.10): Sigma, Cat No: C8561

1.49 g en 1 ml de dH₂O

Kit de ensayo Promega ROS-Glo H₂O₂, 50 ml

Cat. No. G8821

DMSO

Tampón de ensayo LOXL2:

5

Reactivo	Volumen (µl)	Conc. Final ⁿ
	1 x placa	
500mM CHES, pH9	5000	100m M
10% Pluronic F-127	125	0.05%
10% BSA	1250	0.5%
1M MgCl ₂	25	1mM
5M Urea	5000	1M
5M NaCl	500	100mM
dH ₂ O	13100	-
Volumen Total	25 000	-

Inhibidores (compuestos de prueba):

Solución madre de 10 mM diluida a 110, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, 0.003, 0.001, y 0.0003 mM en una placa de fármaco, lo que da como resultado una concentración de 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, y 0.003 µM en el ensayo.

10

LOXL2:

El lote LOXL2 se obtiene de sistemas de R&D/Bio-technie

Placas de ensayo: poliestireno blanco de 96 pocillos, placas de fondo plano, sin tapa: Fisher, Cat No. DPS-134-050A

15

Procedimiento:

1. Diluir la enzima LOXL2 en tampón de ensayo (~4 ml para una placa, 8 ml para dos placas) (la dilución depende de la actividad del lote)

1. Añadir 0.5 µl de diluciones en serie del compuesto de prueba, por duplicado

2. Añadir 0.5 µl de diluciones en serie de control positivo, BAPN, abajo columna 11 (sin duplicación)

20

3. Agregue los siguientes controles:

0,5 µl de DMSO (100 % de control de actividad)

4. Cubra la placa e incube durante 20 minutos (Método (a) en la Tabla 1), 60 minutos (Método (b) en la Tabla 1) o 20 horas (Método (c) en la Tabla 1), a temperatura ambiente en un agitador de placas

5. Prepare la mezcla de partida:

Reactivo	Volumen		Conc. Final ⁿ
	1 x placa	2 x placa	
Tampón de ensayo	2 ml	3 ml	-
8.5 M Cadaverina	23 µl	34.5 µl	97.8 mM
Sustrato de H ₂ O ₂ (1:80)	25 µl	37.5 µl	125 µM

6. Agregue 10 µl de mezcla de partida a todos los pocillos
7. Incubar durante 60 minutos a temperatura ambiente en un agitador de placas
8. Prepare el reactivo de detección:

Reactivo	Volumen	
	1 x placa	2 x placa
Luciferina	5 ml	10 ml
D-cisteína (1:100)	50 µl	100 µl
Potenciador de señal (1:100)	50 µl	100 µl

5

9. Agregue 50 µl de reactivo de detección a cada pocillo EXCEPTO los controles sin luciferina (agregue 50 µl de tampón de ensayo)

10. Incubar durante 20 minutos a temperatura ambiente en un agitador de placas, protegido de la luz

11. Mida la luminiscencia utilizando un lector de placas (integración 500 ms)

- 10 Los valores del blanco (sin controles LOXL2) se restan de todas las muestras. Los controles de DMSO se establecen con una actividad del 100 % y las muestras se calculan como un % del control de DMSO. Los datos se trazan utilizando el software Graph pad Prism y se calcula una línea de regresión no lineal utilizando una ecuación de respuesta a la dosis sigmoidea de pendiente variable:

$$Y = \text{Abajo} + (\text{Arriba} - \text{Abajo}) / (1 + 10^{((\text{LogIC50} - X) * \text{HillSlope})})$$

- 15 Donde X es el logaritmo de concentración e Y es la respuesta. La IC50 es la concentración del fármaco que produce un valor de fluorescencia de control porcentual a medio camino entre las mesetas de saturación y efecto cero. Generalmente se realizan dos ensayos independientes y se informa la IC50 media.

Disposición de la placa de ensayo ROS-Glo LOX

		100µM	30µM	10µM	3µM	1µM	0.3µM	0.1µM	0.03µM	0.01µM	0.003µM	BAPN	CONTROLES	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Cpdxx1	A	40µl LOXL2 + Tampón de ensayo + 0.5µl Compuesto de prueba 1 + 10µl Mezcla de inicio + 50µl Reactivo de detección										40µl LOXL2 + Tampón de ensayo + 0.5µl BAPN + 10µl Mezcla de inicio + 50µl Reactivo de detección	Sin Luciferina 40µl LOXL2 + 10µl Mezcla de inicio+	100µM
Cpdxx1	B	40µl LOXL2 + Tampón de ensayo + 0.5µl Compuesto de prueba 1 + 10µl Mezcla de inicio + 50µl Reactivo de detección											50µl Tampón de ensayo sin luciferina (<100 cpm)	30µM
Cpdxx2	C	40µl LOXL2 + Tampón de ensayo + 0.5µl Compuesto de prueba 2 + 10µl Mezcla de inicio + 50µl Reactivo de detección											DMSO 40µl LOXL2 + 0.5µl DMSO +	10µM
Cpdxx2	D	40µl LOXL2 + Tampón de ensayo + 0.5µl Compuesto de prueba 2 + 10µl Mezcla de inicio + 50µl Reactivo de detección											10µl Mezcla de inicio+ 50µl Luciferina (18-25 000 cpm)	3µM
Cpdxx3	E	40µl LOXL2 + Tampón de ensayo + 0.5µl Compuesto de prueba 3 + 10µl Mezcla de inicio + 50µl Reactivo de detección											BAPN 0.01µM	1µM
Cpdxx3	F	40µl LOXL2 + Tampón de ensayo + 0.5µl Compuesto de prueba 3 + 10µl Mezcla de inicio + 50µl Reactivo de detección											BAPN 0.003µM	0.3µM
Cpdxx4	G	40µl LOXL2 + Tampón de ensayo + 0.5µl Compuesto de prueba 4 + 10µl Mezcla de inicio + 50µl Reactivo de detección											Sin LOXL2 40µl solo Tampón de ensayo +	0.1µM
Cpdxx4	H	40µl LOXL2 + Tampón de ensayo + 0.5µl Compuesto de prueba 4 + 10µl Mezcla de inicio + 50µl Reactivo de detección											10µl Mezcla de inicio+ 50µl Luciferina (1800-2500cpm)	0.03µM

Actividad LOX en ensayo de quistes.

Cultivo celular y transfección.

- 5 Todas las líneas celulares utilizadas en este estudio se adquirieron de la American Type Culture Collection (ATCC). La contaminación por micoplasma se controló de forma rutinaria mediante PCR. No se encontró que las células utilizadas fueran positivas para Mycoplasma. Las líneas celulares MDCK se cultivaron en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con suero bovino fetal (FBS) al 10% y solución de penicilina estreptomycin al 1% (Pen Strep). Para la transfección de construcciones GFP en células MDCK, se utilizó lipofectamina 3000 según los protocolos del fabricante. Las células se seleccionaron con G418 (Life Technologies) a 5 mg/ml. Todos los reactivos de cultivo celular se adquirieron de Life Technologies.

Para producir quistes de MDCK, las células se cultivaron en Matrigel (Corning) con Matrigel al 2% suplementado en DMEM con FBS al 10%. Se permitió que se formaran quistes durante 10 días antes de estudios posteriores.

Clonación de constructos de expresión LOX.

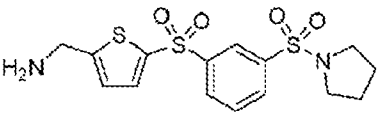
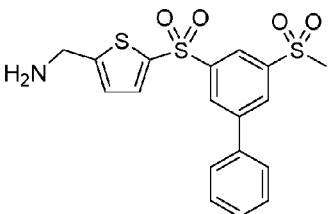
- 15 El ADNc de LOX de ratón se adquirió de OriGene. Luego se clonó por PCR el ADNc de LOX de longitud completa en pEGFP-N1 (Clontech) o en el vector biosensor proGFP2-N1 (Hanson, 2004) utilizando los siguientes cebadores, GAGAGAGCTAGCATGCGTTTCGCCTGGG (cebador directo) y TCTCTCCTCGAGATACGGTGAAATTGTGCAGCC (cebador inverso). Para la inserción en pEGFP-N1 o proGFP2-N1, se agregaron sitios de restricción NheI y XhoI a los cebadores directos e inversos en consecuencia. Se fabricaron constructos LOX mutantes utilizando el kit de mutagénesis dirigida al sitio QuickChange II (Agilent Technologies) siguiendo el protocolo del fabricante utilizando LOX-GFP como plantilla.
- 20 Para generar versiones roGFP2 de constructos mutantes LOX, se transfirió ADNc mutante LOX de pEGFP-N1 a proGFP2-N1 usando NheI y XhoI.

Imágenes confocales y análisis de imágenes.

Todas las microfotografías se tomaron con un sistema confocal Leica TCS SP8 X. Para las imágenes del biosensor LOX, se utilizaron quistes MDCK vivos. El biosensor oxidado se excitó con un láser de 405 nm, mientras que el biosensor reducido se excitó con un láser de 488 nm. La emisión del biosensor se registró en un rango de 500 nm a 530 nm mediante escaneos secuenciales. Las imágenes de proporciones se generaron siguiendo un protocolo publicado {Kardash, 2011 #376}. Tenga en cuenta que, si bien el protocolo publicado genera imágenes de relación YFP/CFP, lo utilizamos para generar imágenes de relación oxidada/reducida (relación roGFP2). La relación roGFP2 en la superficie basal de los quistes MDCK se utilizó para indicar la inhibición de LOX. Se agregaron inhibidores de LOX 30 minutos antes de la obtención de imágenes a 20 μ M.

La inhibición de LOX en el ensayo de quistes mediante inhibidores de LOX en comparación con los quistes de control (tratados con vehículo DMSO) se muestra en la Tabla A.

Tabla A: Inhibición celular de LOX y señalización descendente.

Compuesto*	% de inhibición del sensor LOX-roGFP2 en quistes MDCK	pAKT/AKT % inhibido vs control en células MDA-MB231
 Ejemplo 14	69%	48%
 Ejemplo 68	74%	39%
* Todos los resultados con compuesto de 20 μ M		

Ensayo de activación de AKT

Las células MDA-MB-231 se cultivaron en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con suero bovino fetal (FBS) al 10% y solución de penicilina estreptomycin al 1% (Pen Strep). Se estimularon células MDA-MB-231 privadas de suero con 100 ng/ml de EGF (Peprotech) durante 3 minutos. Luego, las células se lisaron utilizando tampón de lisis celular con la adición de cócteles de inhibidores de proteasa y fosfatasa. Luego se usaron cantidades iguales de proteínas para el análisis de activación de AKT utilizando el kit ELISA pS473AKT/AKT total (Abeam) siguiendo el protocolo del fabricante.

La inhibición de la fosforilación de AKT estimulada por EGF por inhibidores de LOX en células MDA-MB231 se muestra en la Tabla A.

Ensayo de selectividad de monoaminooxidasa A (MAO-A)

Se evaluó la actividad MAO-A de los compuestos según el siguiente protocolo.

Se prepararon los siguientes reactivos:

Reactivos

Kit de ensayo MAO-Glo: Promega, Cat No. V1402

ES 2 985 706 T3

Enzima MAO-A: Promega, Cat No. V1452

Clorgilina: Sigma, Cat No. M3778 (50 mg)

Placas de ensayo: poliestireno blanco de 96 pocillos, placas de fondo plano, sin tapa: Fisher, Cat No. DPS-134-050A

- 5 Inhibidores (compuestos de prueba):
 Solución madre de 10 mM diluida a 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, 0.003, 0.001, y 0.0003 mM en una placa de fármaco, lo que da como resultado una concentración de 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, y 0.003 uM en el ensayo.
 Procedimiento:
- 10 1. Diluya el sustrato MAO 1:50 con tampón de reacción MAO A y agregue 25 µl a cada pocillo de una placa de 96 pocillos.
 - Requiere 2,8 ml: 56 µl de sustrato MAO + 2744 µl de tampón de reacción
 2. Añadir 0.5 µl de diluciones en serie del compuesto de prueba, por duplicado
 3. Agregue 0.5 µl de diluciones en serie de Clorgilina (control positivo) abajo columna 11 (sin duplicación).
- 15 4. Añadir 25 µl de dilución de enzima MAO específica:
 - diluir 1:520 con tampón de reacción específico MAO-A
 (5.3 µl MAO-A 2750.7 µl de tampón de reacción)
 5. Agregue los siguientes controles, por duplicado, abajo columna 12:
 - Sin luciferina: 25 µl de enzima MAO
- 20 - DMSO: 0.5 µl de DMSO 25 µl de enzima MAO
 - Apagado: 1 µl de enzima MAO-A sin diluir 24 µl de tampón de reacción
 6. Incubar durante 1 hora a temperatura ambiente en un agitador de placas
 7. Agregue 50 µl de reactivo de detección de luciferina a cada pocillo EXCEPTO que no haya pocillos de control de luciferina (agregue 50 µl de tampón de reacción)
- 25 8. Incubar durante 20 minutos a temperatura ambiente en un agitador de placas, protegido de la luz
 9. Mida la luminiscencia utilizando un lector de placas (modo de lectura: luminiscencia 500 ms/pocillo)
 Los valores del blanco (sin controles de enzima MAO) se restan de todas las muestras. Los controles de DMSO se establecen con una actividad del 100 % y las muestras se calculan como un % del control de DMSO. Los datos se trazan utilizando el software Graph pad Prism y se calcula una línea de regresión no lineal utilizando una ecuación de respuesta a la dosis sigmoidea de pendiente variable:
- 30

$$Y = \text{Abajo} + (\text{Arriba} - \text{Abajo}) / (1 + 10^{\{(\text{LogIC50} - X) * \text{HillSlope}\}})$$

Donde X es el logaritmo de concentración e Y es la respuesta. El IC50 es la concentración del fármaco que produce un valor de fluorescencia de control porcentual a medio camino entre las mesetas de saturación y efecto cero. Generalmente se realizan dos ensayos independientes y se informa la IC50 media.

- 35 Disposición de la placa de ensayo MAO-A

		100µM	30µM	10µM	3µM	1µM	0.3µM	0.1µM	0.03µM	0.01µM	0.003µM	Clorgilina	CONTROLES	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Cpdxx 1	A	25µl MAO Sustrato + 0.5µl Compuesto de prueba + 25 µl MAO-A enzima + 50 µl Luciferina										+ 0.5µl Sustrato Clorgilina + 25µl MAO-A/R enzima	Sin Luciferina 25µl MAO Sustrato + 25µl MAO	1µM 100µM
Cpdxx 1	B	25µl MAO Sustrato + 0.5µl Compuesto de prueba + 25 µl MAO-A enzima + 50 µl Luciferina											enzima + 50µl Tampón de reacción	0.3µM 30µM
Cpdxx 2	C	25µl MAO Sustrato + 0.5µl Compuesto de prueba + 25 µl MAO-A enzima + 50 µl Luciferina											DMSO 25µl MAO Sustrato + 0.5µl DMSO + 50µl Luciferina	0.1µM 10µM
Cpdxx 2	D	25µl MAO Sustrato + 0.5µl Compuesto de prueba + 25 µl MAO-A enzima + 50 µl Luciferina											25µl MAO enzima + 50µl Luciferina	0.03µM 3µM
Cpdxx 3	E	25µl MAO Sustrato + 0.5µl Compuesto de prueba + 25 µl MAO-A enzima + 50 µl Luciferina											Apagado 25µl MAO Sustrato + 1µl sin diluir	0.01µM 1µM
Cpdxx 3	F	25µl MAO Sustrato + 0.5µl Compuesto de prueba + 25 µl MAO-A enzima + 50 µl Luciferina											MAO enzyme (+ 24µ Tampón) + 50µl Luciferina	0.003µM 0.3µM
Cpdxx 4	G	25µl MAO Sustrato + 0.5µl Compuesto de prueba + 25 µl MAO-A enzima + 50 µl Luciferina											Sin enzima MAO 25µl MAO Sustrato + 25 µl Reacción	0.001µM 0.1µM
Cpdxx 4	H	25µl MAO Sustrato + 0.5µl Compuesto de prueba + 25 µl MAO-A enzima + 50 µl Luciferina											Tampón + 50µl Luciferina	0.0003µM 0.03µM

Ensayo de selectividad de monoaminoxidasa B (MAO-B)

Se evaluó la actividad MAO-B de los compuestos según el siguiente protocolo.

Se prepararon los siguientes reactivos:

5 Reactivos

Kit de ensayo MAO-Glo: Promega, Cat No. V1402

Enzima MAO-B: Sigma, Cat No M7441

Deprenilo: Sigma, Cat No M003

10 Placas de ensayo: Poliestireno blanco de 96 pocillos, placas de fondo plano, sin tapa: Fisher, Cat No. DPS-134-050A

Inhibidores (compuestos de prueba):

Solución madre de 10 mM diluida a 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, 0.003, 0.001, y 0.0003 mM en una placa de fármaco, lo que da como resultado una concentración de 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, y 0.003 µM en el ensayo.

15 Procedimiento:

1. Diluya el sustrato MAO 1:50 con tampón de reacción MAO A y agregue 25 µl a cada pocillo de una placa de 96 pocillos.

- Requiere 2.8 ml: 56 µl de sustrato MAO 2744 µl de tampón de reacción

2. Añadir 0.5 µl de diluciones en serie del compuesto de prueba, por duplicado

3. Agregue 0.5 µl de diluciones en serie de Deprenilo (control positivo) abajo columna 11 (sin duplicación)
4. Añadir 25 µl de dilución de enzima MAO específica:
 - MAO-B (placa 2): diluir 1:52 con tampón de reacción específico MAO-B (53 µl MAO-B + 2703 µl tampón de reacción)
- 5 5. Agregue los siguientes controles, por duplicado, abajo columna 12:
 - Sin luciferina: 25 µl de enzima MAO
 - DMSO: 0.5 µl de DMSO 25 µl de enzima MAO
 - Apagado: 1 µl de enzima MAO-A sin diluir 24 µl de tampón de reacción
6. Incubar durante 1 hora a temperatura ambiente en un agitador de placas
- 10 7. Agregue 50 µl de reactivo de detección de luciferina a cada pocillo EXCEPTO que no haya pocillos de control de luciferina (agregue 50 µl de tampón de reacción)
8. Incubar durante 20 minutos a temperatura ambiente en un agitador de placas, protegido de la luz
9. Mida la luminiscencia utilizando un lector de placas (modo de lectura: luminiscencia 500 ms/pocillo)
- 15 Los valores del blanco (sin controles de enzima MAO) se restan de todas las muestras. Los controles de DMSO se establecen con una actividad del 100 % y las muestras se calculan como un % del control de DMSO. Los datos se trazan utilizando el software Graph pad Prism y se calcula una línea de regresión no lineal utilizando una ecuación de respuesta a la dosis sigmoidea de pendiente variable:

$$Y = \text{Abajo} + (\text{Arriba} - \text{Abajo}) / (1 + 10^{((\text{LogIC50} - X) * \text{HillSlope}))})$$

- 20 Donde X es el logaritmo de concentración e Y es la respuesta. La IC50 es la concentración del fármaco que produce un valor de fluorescencia de control porcentual a medio camino entre las mesetas de saturación y efecto cero. Generalmente se realizan dos ensayos independientes y se informa la IC50 media.

Disposición de la placa de ensayo MAO-B

		100µM	30µM	10µM	3µM	1µM	0.3µM	0.1µM	0.03µM	0.01µM	0.003µM	Deprenilo	CONTROLES	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Cpdxx 1	A	25µl MAO	Sustrato	+ 0.5µl Compuesto de prueba	+ 25 µl MAO-B enzima	+ 50 µl Luciferina						+ 25µl MAO-B enzima + 50µl Luciferina	Sin Luciferina 25µl MAO Sustrato + 25µl MAO	1µM 100µM
Cpdxx 1	B	25µl MAO	Sustrato	+ 0.5µl Compuesto de prueba	+ 25 µl MAO-B enzima	+ 50 µl Luciferina						+ 25µl MAO-B enzima + 50µl Luciferina	enzima + 50µl Tampón de reacción	0.3µM 30µM
Cpdxx 2	C	25µl MAO	Sustrato	+ 0.5µl Compuesto de prueba	+ 25 µl MAO-B enzima	+ 50 µl Luciferina						+ 25µl MAO-B enzima + 50µl Luciferina	DMSO 25µl MAO Sustrato + 0.5µl DMSO +	0.1µM 10µM
Cpdxx 2	D	25µl MAO	Sustrato	+ 0.5µl Compuesto de prueba	+ 25 µl MAO-B enzima	+ 50 µl Luciferina						+ 25µl MAO-B enzima + 50µl Luciferina	25µl MAO enzima + 50µl Luciferina	0.03µM 3µM
Cpdxx 3	E	25µl MAO	Sustrato	+ 0.5µl Compuesto de prueba	+ 25 µl MAO-B enzima	+ 50 µl Luciferina						+ 25µl MAO-B enzima + 50µl Luciferina	Apagado 25µl MAO Sustrato + 1µl sin diluir	0.01µM 1µM
Cpdxx 3	F	25µl MAO	Sustrato	+ 0.5µl Compuesto de prueba	+ 25 µl MAO-B enzima	+ 50 µl Luciferina						+ 25µl MAO-B enzima + 50µl Luciferina	MAO enzyme (+ 24µl Tampón) + 50µl Luciferina	0.003µM 0.3µM
Cpdxx 4	G	25µl MAO	Sustrato	+ 0.5µl Compuesto de prueba	+ 25 µl MAO-B enzima	+ 50 µl Luciferina						+ 25µl MAO-B enzima + 50µl Luciferina	Sin enzima MAO 25µl MAO Sustrato + 25 µl Reacción	0.001µM 0.1µM
Cpdxx 4	H	25µl MAO	Sustrato	+ 0.5µl Compuesto de prueba	+ 25 µl MAO-B enzima	+ 50 µl Luciferina						+ 25µl MAO-B enzima + 50µl Luciferina	Tampón + 50µl Luciferina	0.0003µM 0.03µM

Los compuestos de esta invención muestran una selectividad >10 veces para LOX frente a MAO-A y MAO-B, con la excepción del Ejemplo 91, que tiene una selectividad >5 veces para LOX frente a MAO-A y MAO-B (Tabla 1).

5 Ensayo de selectividad de diaminooxidasa (DAO)

Reactivos

Kit de ensayo Promega ROS-Glo H₂O₂, 50 ml. Cat No. G8821

Inhibidores (compuestos de prueba):

10 Solución madre de 10 mM diluida a 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, 0.003, 0.001, y 0.0003mM en una placa de fármaco.

dando como resultado una concentración de 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, y 0.003 uM en el ensayo.

Control Positivo (Aminoguanidina):

Solución madre de 1 mM diluida de 1 a 0.0001 y 0.00003 mM en la placa de fármaco, lo que da como resultado una concentración de 3 a 0.001 y 0.0003 uM en el ensayo.

15 DAO:

El lote de DAO se obtiene de Sigma Enzyme y se reconstituye en tampón de fosfato de sodio a 10 mg/ml.

Placas de ensayo: Placas de poliestireno blanco de 96 pocillos, fondo plano: Fisher, Cat No. DPS-134-050A

Procedimiento:

20 1. Diluya 400 ul de enzima DAO en 4 ml de tampón de ensayo (suficiente para una placa). Agregue 40 ul de enzima DAO a todos los pocillos (excepto GH 12, solo tampón de ensayo)

3. Añadir 0.5 µl de diluciones en serie del compuesto de prueba, por duplicado

ES 2 985 706 T3

4. Añadir 0.5 µl de diluciones en serie de aminoguanidina abajo columna 11 y en E+F 12.
5. Añadir 0.5 µl de DMSO (100 % de control de actividad) a C+D 12
6. Cubra la placa e incube durante 20 minutos a temperatura ambiente en un agitador de placas.
7. Prepare la mezcla de partida:

Reactivo	Volumen		Conc. Final ⁿ
	1 x placa	2 x placa	
Tampón de ensayo	2 ml	3 ml	-
8.5 M Cadaverina	23 µl	34.5 µl	97.8 mM
H ₂ O ₂ Sustrato (1:80)	25 µl	37.5 µl	125 µM

5

8. Agregue 10 µl de mezcla de partida a todos los pocillos.
9. Incubar durante 60 minutos a temperatura ambiente en un agitador de placas.
10. Prepare el reactivo de detección:

Reactivo	Volumen	
	1 x placa	2 x placa
Luciferina	5 ml	10 ml
D-cisteína (1:100)	50 µl	100 µl
Potenciador de señal (1:100)	50 µl	100 µl

- 10 11. Agregue 50 µl de reactivo de detección a cada pocillo EXCEPTO los controles sin luciferina (A+B 12, agregue 50 µl de tampón de ensayo)
12. Incubar durante 20 minutos a temperatura ambiente en un agitador de placas, protegido de la luz.
13. Mida la luminiscencia utilizando un lector de placas (integración 500 ms)

- 15 Los valores del blanco (sin controles DAO) se restan de todas las muestras. Los controles de DMSO se establecen con una actividad del 100 % y las muestras se calculan como un % del control de DMSO. Los datos se trazan utilizando el software Graphpad Prism y se calcula una línea de regresión no lineal utilizando una ecuación de respuesta a la dosis sigmoidea de pendiente variable:

$$Y = \text{Abajo} + (\text{Arriba} - \text{Abajo}) / (1 + 10^{((\text{LogIC50} - X) * \text{HillSlope}))})$$

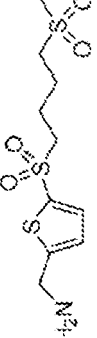
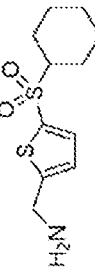
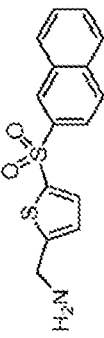
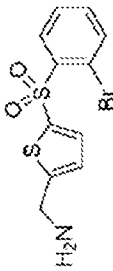
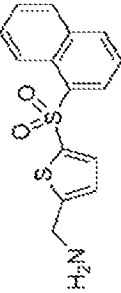
- 20 Donde X es el logaritmo de concentración e Y es la respuesta. La IC50 es la concentración del fármaco que produce un valor de fluorescencia de control porcentual a medio camino entre las mesetas de saturación y efecto cero. Generalmente se realizan dos ensayos independientes y se informa la IC50 media.

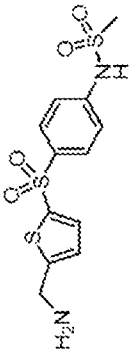
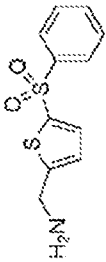
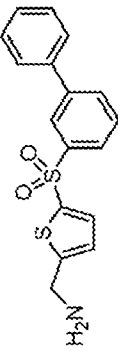
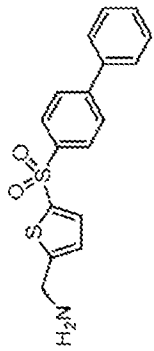
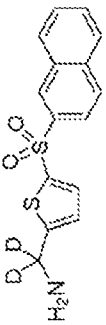
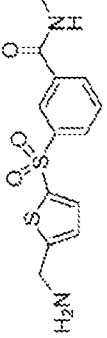
Diseño de la placa de ensayo DAO

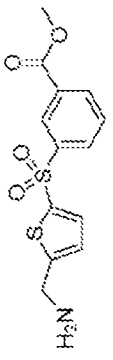
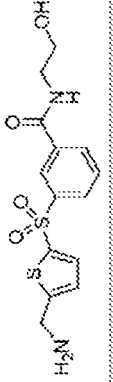
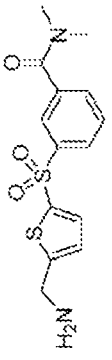
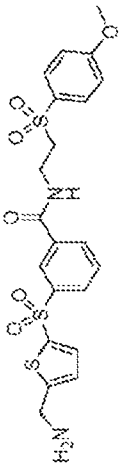
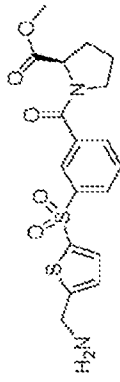
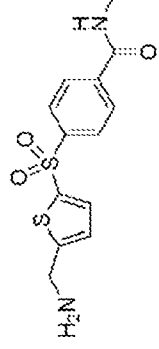
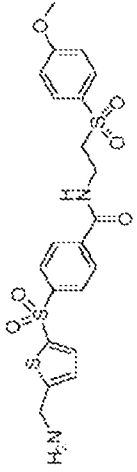
Diseño de la placa de ensayo DAO

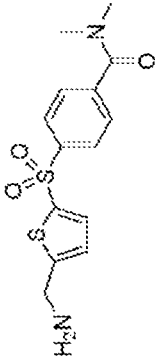
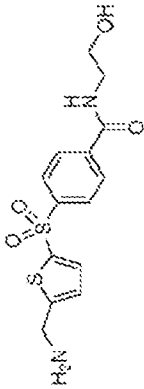
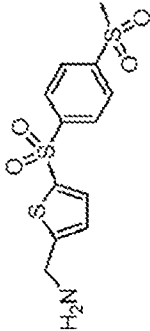
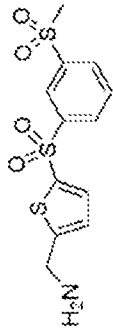
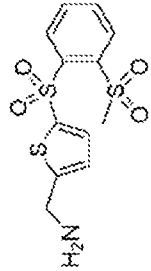
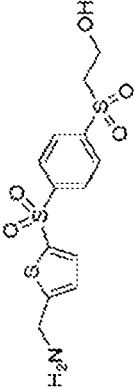
		100µM	30µM	10µM	3µM	1µM	0.3µM	0.1µM	0.03µM	0.01µM	0.003µM	Aminoguanidina	CONTOLES
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
α1	A	40µl DAO en Tampón de ensayo + 0.5µl Compuesto de prueba 1 + 10µl Mezcla de inicio + 50µl Reactivo de detección										40µl DAO en Tampón de ensayo + 0.5µl aminoguanidina de inicio + 50µl Reactivo de detección	Sin Luciferina 40µl DAO + 10µl Mezcla de inicio +
α1	B	40µl DAO en Tampón de ensayo + 0.5µl Compuesto de prueba 1 + 10µl Mezcla de inicio + 50µl Reactivo de detección											50µl Tampón de ensayo sin luciferina (<i><100 cpm</i>)
α2	C	40µl DAO en Tampón de ensayo + 0.5µl Compuesto de prueba 2 + 10µl Mezcla de inicio + 50µl Reactivo de detección											DMSO 40µl DAO + 0.5µl DMSO +
α2	D	40µl DAO en Tampón de ensayo + 0.5µl Compuesto de prueba 2 + 10µl Mezcla de inicio + 50µl Reactivo de detección											10µl Mezcla de inicio + 50µl Luciferina (<i>18-25 000 cpm</i>)
α3	E	40µl DAO en Tampón de ensayo 0.5µl Compuesto de prueba 3 + 10µl Mezcla de inicio + 50µl Reactivo de detección											Aminoguanidina 0.001µM
α3	F	40µl DAO en Tampón de ensayo 0.5µl Compuesto de prueba 3 + 10µl Mezcla de inicio + 50µl Reactivo de detección											Aminoguanidina 0.0003µM
α4	G	40µl DAO en Tampón de ensayo 0.5µl Compuesto de prueba 4 + 10µl Mezcla de inicio + 50µl Reactivo de detección											Sin DAO 40µl solo Tampón de ensayo +
α4	H	40µl DAO en Tampón de ensayo 0.5µl Compuesto de prueba 4 + 10µl Start Mix + 50µl Detection Reagent											10µl Mezcla de inicio + 50µl Luciferina (<i>1800-2500cpm</i>)

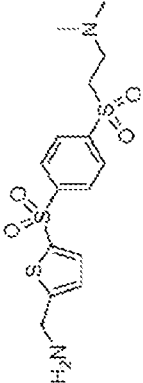
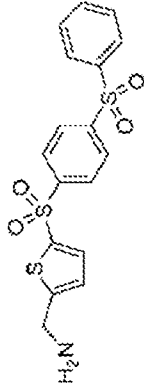
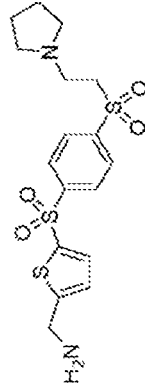
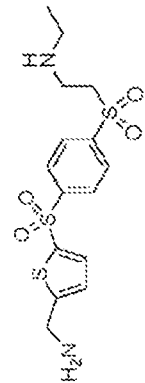
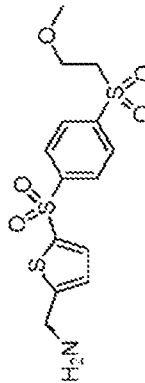
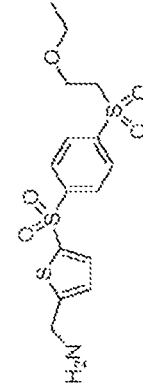
Tabla 1 - Actividad frente a LOX, LOXL2 x y pantalla de selectividad de MAO-A/B y DAO:

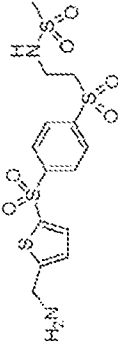
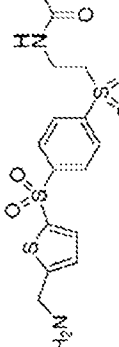
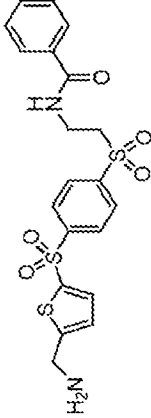
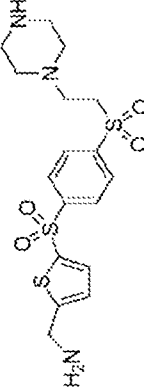
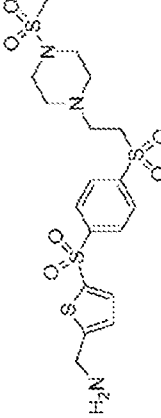
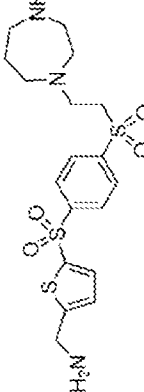
Estructura	Ejemplo	LOX IC ₅₀ (μM)	Cyst LOX IC ₅₀ (μM)	LOXL2 IC ₅₀ (μM) a) 20 min b) 1 hr c) 20 hr	MAO A IC ₅₀ (μM)	MAO B IC ₅₀ (μM)	DAO IC ₅₀ (μM)
	Ejemplo 1	2.7	✓	a) 2.2 c) 2.4	✓	✓	✓
	Ejemplo 8	11	✓	✓	✓	✓	✓
	Ejemplo 3	2.1	✓	a) 5.1	✓	✓	✓
	Ejemplo 2	1	✓	a) 4.0 c) 0.2	37	>100	✓
	Ejemplo 4	9.4	✓	✓	✓	✓	✓
	Ejemplo 7	3	✓	✓	66	✓	✓

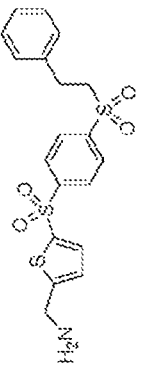
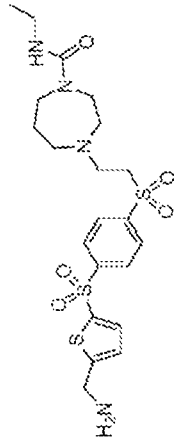
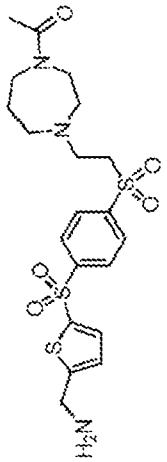
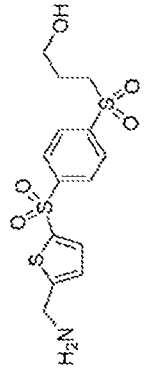
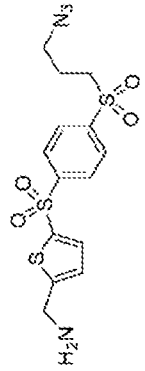
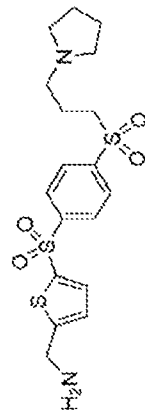
	Ejemplo 11	2.9	/	/	/	/	/	/
	Ejemplo 18	3	/	a) 2.2	53	/	/	/
	Ejemplo 19	2	/	/	/	/	/	/
	Ejemplo 20	6.3	/	/	/	/	/	/
	Ejemplo 21	1.8	/	/	/	/	/	/
	Ejemplo 24	3.5	/	/	/	/	/	/
	Ejemplo 22	1.5	/	/	/	/	/	/

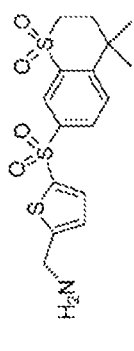
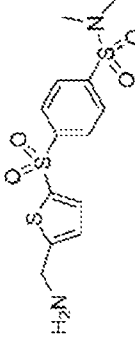
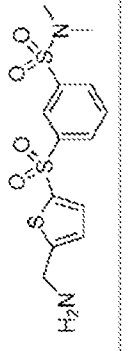
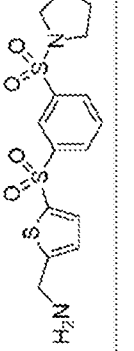
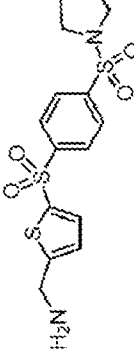
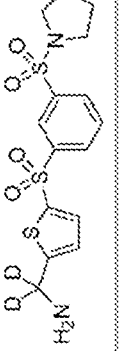
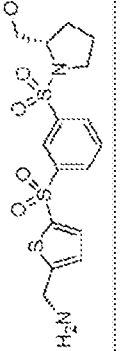
	Ejemplo 23	2.4	/	/	/	/	/
	Ejemplo 50	0.74	/	/	/	/	/
	Ejemplo 51	2.4	/	/	/	/	/
	Ejemplo 52	0.76	/	/	/	/	/
	Ejemplo 54	1.5	/	/	/	/	/
	Ejemplo 55	4.6	/	/	/	/	/
	Ejemplo 56	2.2	/	/	/	/	/

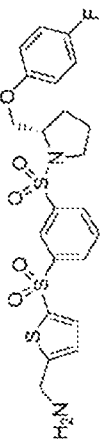
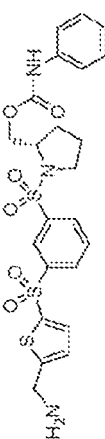
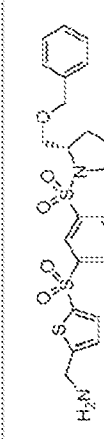
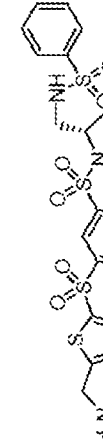
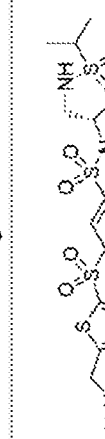
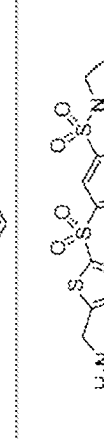
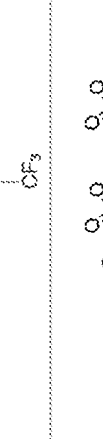
	Ejemplo 57	3.5	\	\	\	\	\	\
	Ejemplo 58	2.7	\	a) 9.5	\	\	\	\
	Ejemplo 5	0.48	\	a) 2.6	\	>100	>100	>100
	Ejemplo 9	0.34	\	a) 1.5 c) 0.27	\	>100	>100	>100
	Ejemplo 10	1.7	\	\	\	>100	>100	>100
	Ejemplo 16	0.3	\	\	\	>100	>100	>100

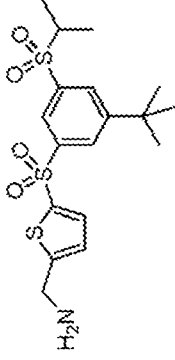
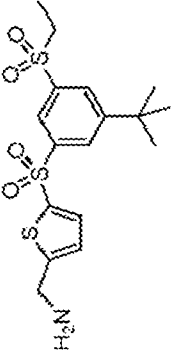
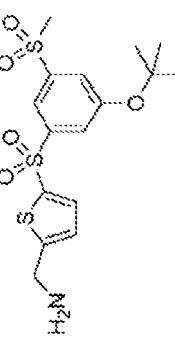
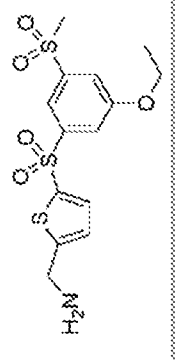
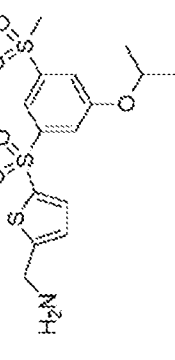
	Ejemplo 17	0.45	\	\	\	\	\	\
	Ejemplo 25	1.9	\	\	\	\	\	\
	Ejemplo 26	0.55	\	\	\	\	\	\
	Ejemplo 27	0.4	\	\	\	\	>100	\
	Ejemplo 28	1.3	\	\	\	\	\	\
	Ejemplo 29	2.3	\	\	\	\	\	\

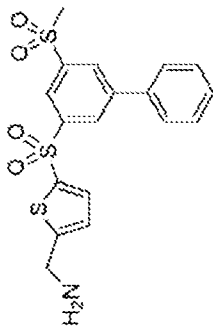
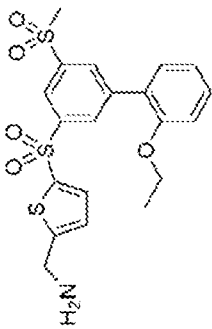
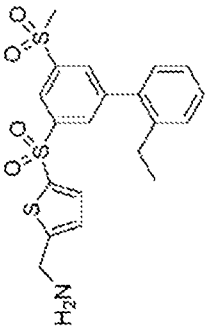
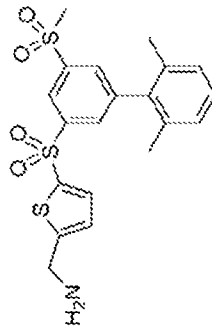
	Ejemplo 30	1.8	/	/	/	/	/	/
	Ejemplo 31	0.91	/	/	/	/	/	/
	Ejemplo 32	0.72	/	/	/	/	/	/
	Ejemplo 33	1.1	/	/	/	/	/	/
	Ejemplo 34	0.53	/	/	/	/	/	/
	Ejemplo 35	0.45	/	/	/	/	/	/

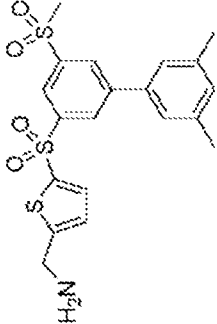
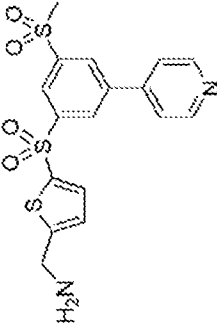
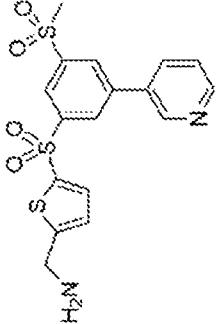
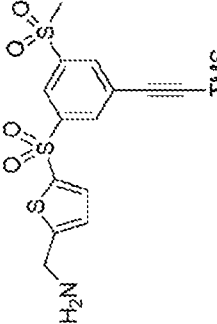
	Ejemplo 36	2.2	/	/	/	/	/	/
	Ejemplo 37	1.1	/	/	/	/	/	/
	Ejemplo 38	0.59	/	/	/	/	/	/
	Ejemplo 39	0.44	/	/	/	/	>100	>100
	Ejemplo 40	0.47	/	/	/	/	>100	>100
	Ejemplo 41	0.69	/	/	/	/	/	/

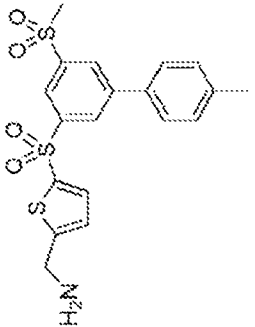
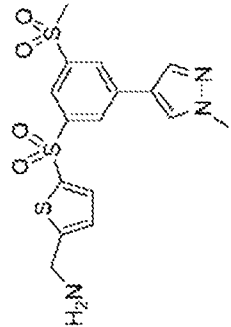
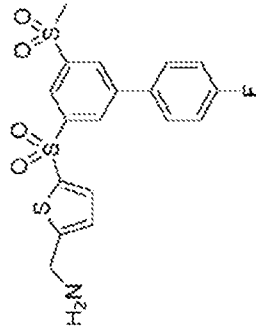
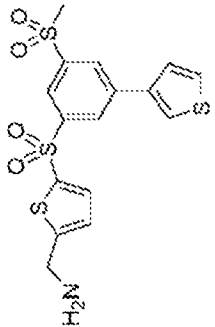
	Ejemplo 66	2.5	\	\	>100	>100	\
	Ejemplo 12	0.5 1	\	\	>100	>100	\
	Ejemplo 13	0.8 2	\	\	>100	>100	\
	Ejemplo 14	0.6 2	\	a) 1.8 c) 0.056	>100	>100	\
	Ejemplo 15	0.9 3	\	\	\	\	\
	Ejemplo 42	1.4	\	a) 5.0 c) 0.4	\	\	\
	Ejemplo 43	0.4 2	\	\	>100	>100	\

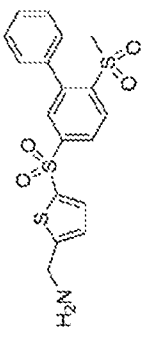
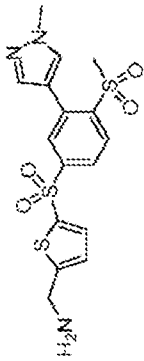
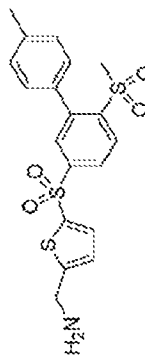
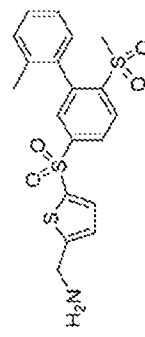
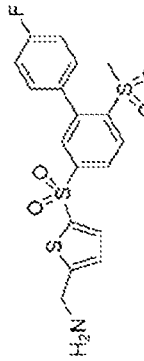
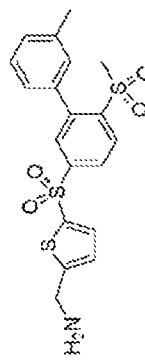
	Ejemplo 44	1.2	\	\	83	>100	\
	Ejemplo 45	1	\	\	\	\	\
	Ejemplo 46	2.1	\	\	\	\	\
	Ejemplo 48	1.7	\	\	>100	>100	\
	Ejemplo 49	1.6	\	\	>100	>100	\
	Ejemplo 47	1.1	\	\	\	\	\
	Ejemplo 61	1.9	\	\	>100	>100	\

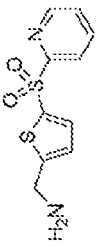
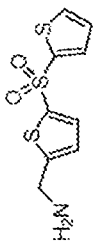
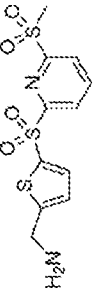
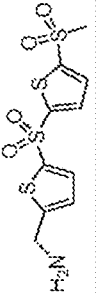
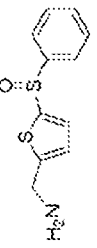
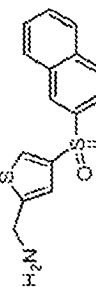
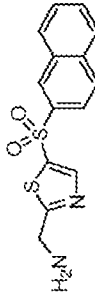
	Ejemplo 62	3.2	/	/	>100	>100	/
	Ejemplo 63	3.4	/	/	>100	>100	/
	Ejemplo 64	1.6	/	/	>100	>100	/
	Ejemplo 65	3.1	/	/	>100	>100	/
	Ejemplo 67	3.2	/	/	>100	>100	/

	Ejemplo 68	0.89	2.5	a) 3.8 c) 0.26	>100	>100	/
	Ejemplo 69	7.8	/	/	/	/	/
	Ejemplo 70	6.1	/	/	/	/	/
	Ejemplo 71	3.1	/	/	/	/	/

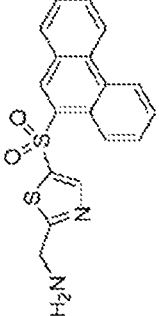
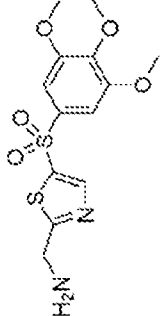
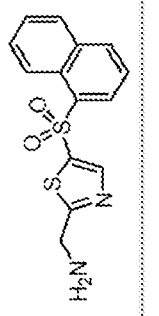
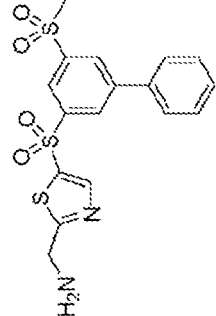
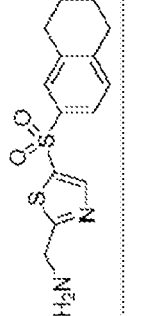
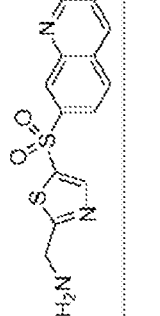
	Ejemplo 72	4.5	\	\	\	\	\	\
	Ejemplo 73	2.1	\	\	\	\	\	\
	Ejemplo 74	1.4	\	\	\	\	>100	>100
	Ejemplo 75	2.5	\	\	\	\	\	\

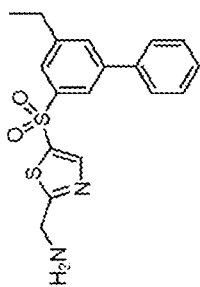
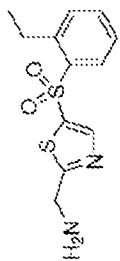
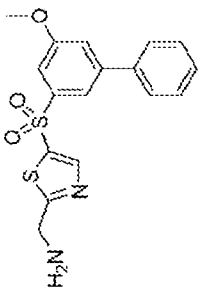
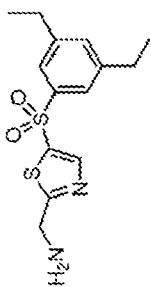
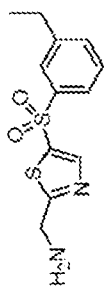
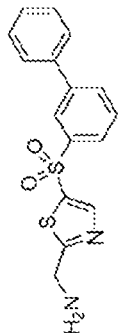
	Ejemplo 76	1.1	\	a) 2.0 c) 0.19	>100	87	>100
	Ejemplo 77	1.6	\	\	>100	>100	\
	Ejemplo 78	1.9	\	\	66	>100	\
	Ejemplo 79	3.0	\	\	\	\	\

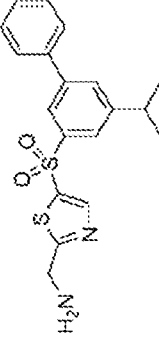
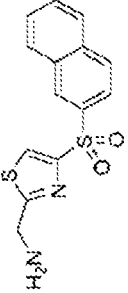
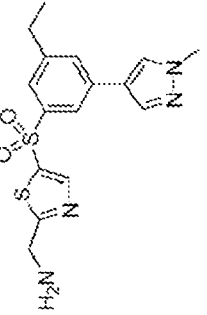
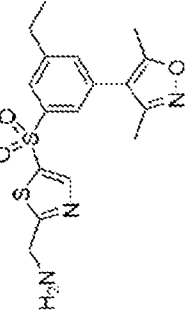
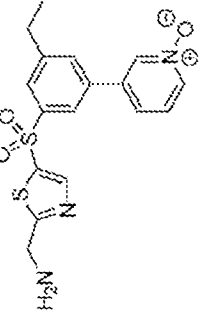
	Ejemplo 80	0.77	\	\	68	>100	\
	Ejemplo 81	0.83	\	c) 0.38	>100	>100	\
	Ejemplo 82	0.77	<0.18	a) 2.3 c) 0.26	31	>100	>100
	Ejemplo 83	1.8	\	\	>100	>100	\
	Ejemplo 84	0.91	\	c) 0.22	12	>100	\
	Ejemplo 85	1.4	\	\	>100	>100	\

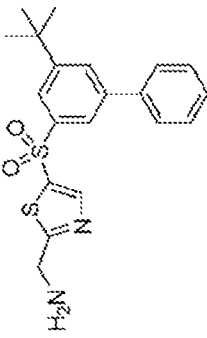
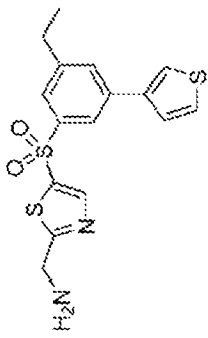
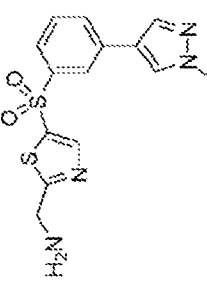
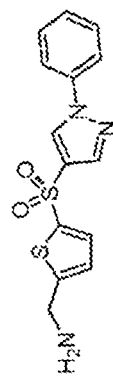
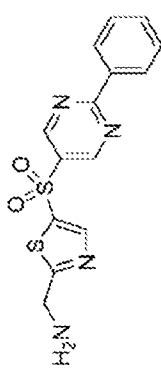
	Ejemplo 6	2.9	\	\	49	100	\
	Ejemplo 53	1.1	\	\	\	\	\
	Ejemplo 59	2.6	\	\	>100	>100	\
	Ejemplo 50	1.5	\	\	>100	>100	\
	Ejemplo 86	7	\	\	>100	\	\
	Ejemplo 89	11	\	a) 13	\	\	\
	Ejemplo 90	1.4	\	a) 0.77 c) 0.09	>100	>100	\
	Ejemplo 91	3.3	\	c) 0.07	27	17	\

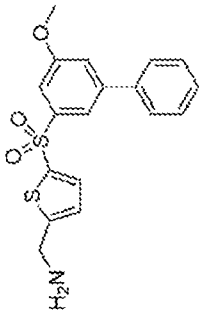
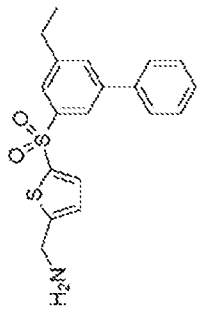
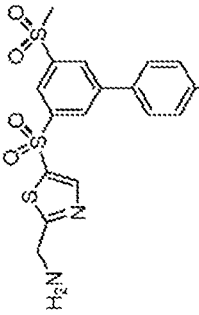
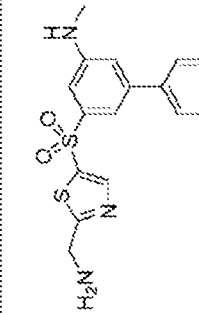
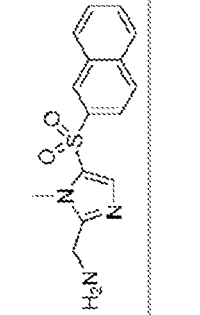
	Ejemplo 86	4.8	\	\	a) 1.5 c) 1.3	\	\	\
	Ejemplo 87	26	\	\	a) 27	\	\	\
	Ejemplo 92	\	\	\	a) 2.2 c) 0.26	\	\	\
	Ejemplo 93	\	\	\	a) 3.0 c) 0.50	\	\	\
	Ejemplo 94	\	\	\	a) 4.0 c) 0.66	\	\	\
	Ejemplo 95	\	\	\	c) 1.0	\	\	\
	Ejemplo 96	\	\	\	c) 0.2	\	\	\

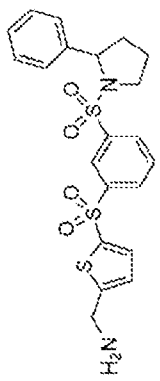
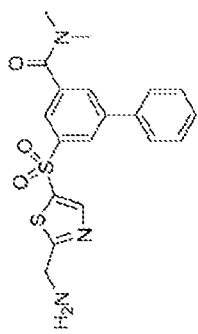
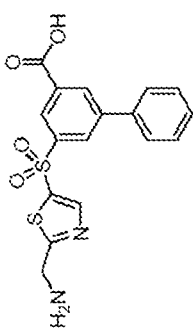
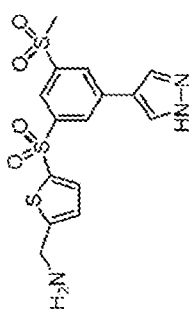
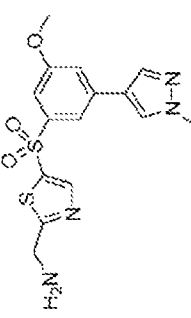
	Ejemplo 97	\	\	c) 0.2	46	>100	\
	Ejemplo 98	\	\	c) 0.64	\	\	\
	Ejemplo 99	\	\	c) 0.068	\	\	\
	Ejemplo 100	\	\	c) 0.09	\	\	>100
	Ejemplo 101	\	\	c) 0.1	\	\	\
	Ejemplo 102	\	\	c) 0.23	\	\	\

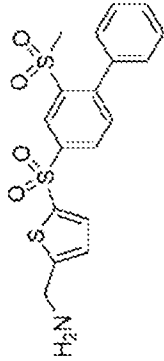
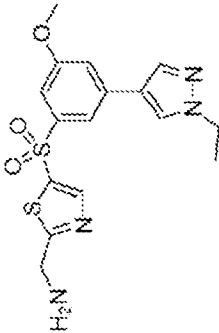
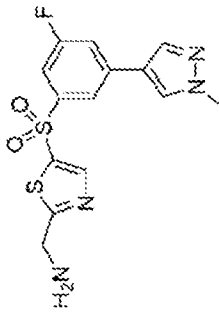
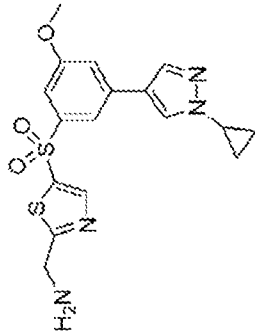
	Ejemplo 103	\	\	\	c) 0.065	\	\	\	>100
	Ejemplo 104	\	\	\	c) 0.074	\	\	\	\
	Ejemplo 105	\	\	\	c) 0.11	\	\	\	\
	Ejemplo 106	\	\	\	c) 0.045	\	\	\	\
	Ejemplo 107	\	\	\	c) 0.056	\	\	\	\
	Ejemplo 108	\	\	\	c) 0.06	\	\	\	\

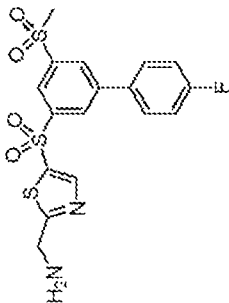
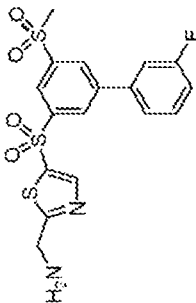
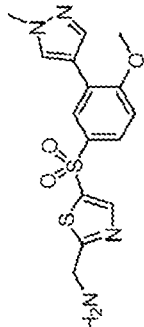
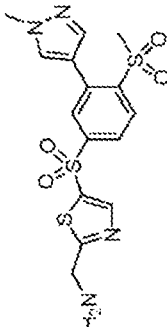
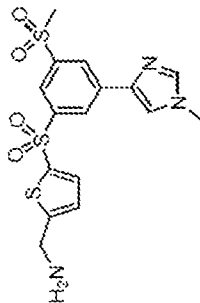
	Ejemplo 109	\	\	\	c) 0.082	\	\	\
	Ejemplo 110	\	\	\	c) 0.23	\	\	\
	Ejemplo 111	\	0.19	\	c) 0.13	>100	>100	>100
	Ejemplo 112	\	\	\	b) 0.28 c) 0.15	\	\	\
	Ejemplo 113	\	\	\	b) 0.15 c) 0.07	\	\	>100

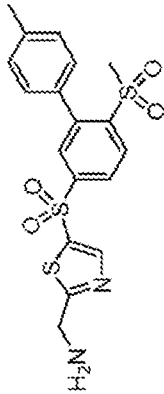
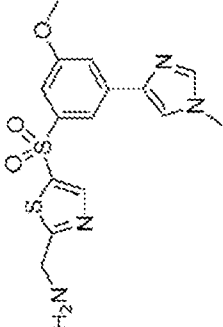
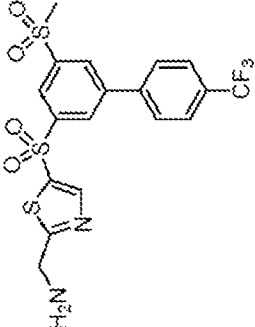
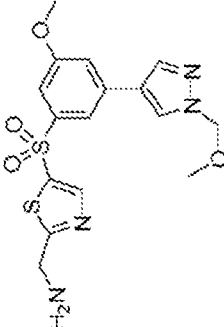
	Ejemplo 114	/	/	b) 1.26 c) 0.17	/	/	/	/
	Ejemplo 115	/	/	b) 0.29 c) 0.14	/	/	/	/
	Ejemplo 116	/	/	c) 0.074	/	/	/	>100
	Ejemplo 117	/	/	c) 1.0	/	/	/	/
	Ejemplo 118	/	/	c) 0.11	/	/	/	/

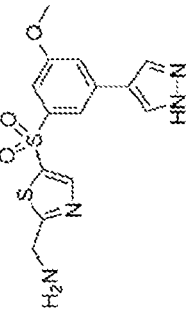
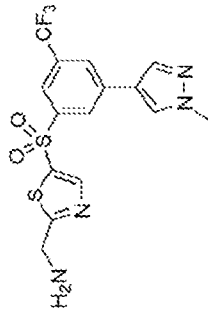
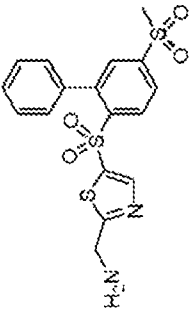
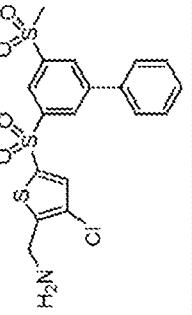
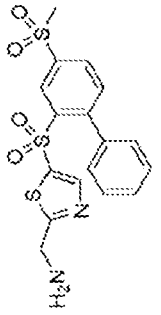
	Ejemplo 119	\	\	\	c) 0.42	\	\	\
	Ejemplo 120	\	\	\	c) 0.37	\	\	\
	Ejemplo 121	\	\	\	c) 0.026	18	65	>100
	Ejemplo 122	\	\	\	c) 0.058	\	\	\
	REFERENCE Ejemplo 123	\	\	\	b) 19	\	\	\

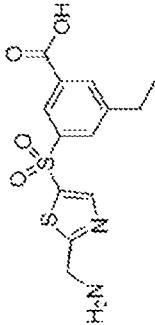
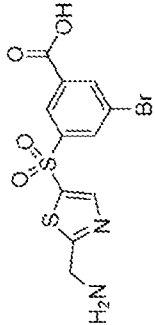
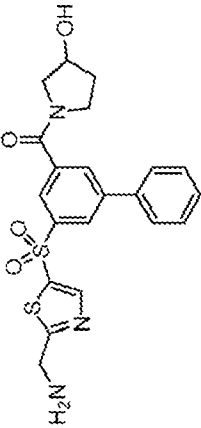
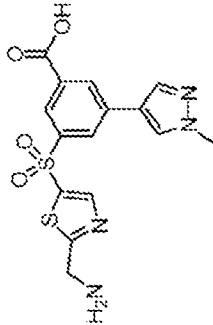
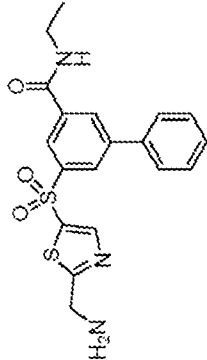
	Ejemplo 124	\	\	b) 0.12	\	\	\
	Ejemplo 125	\	\	b) 0.18	\	\	>100
	Ejemplo 126	\	0.7	b) 0.24	\	\	>100
	Ejemplo 127	\	\	b) 0.16	\	\	\
	Ejemplo 128	\	\	b) 0.082	\	\	\

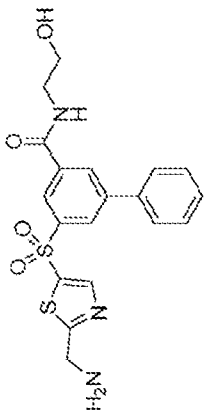
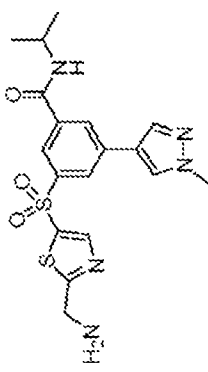
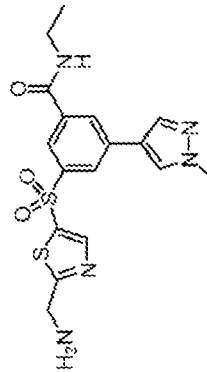
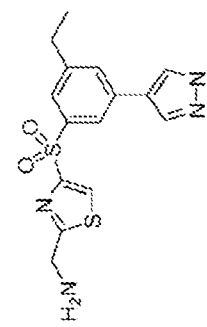
	Ejemplo 129	\	\	b) 0.48	\	\	\
	Ejemplo 130	\	\	b) 0.094	\	\	\
	Ejemplo 131	\	\	b) 0.085	\	\	>100
	Ejemplo 132	\	\	b) 0.074	\	\	\

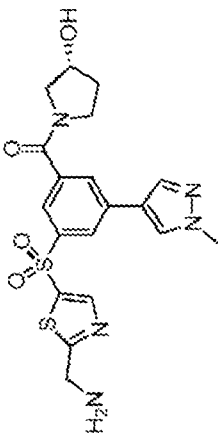
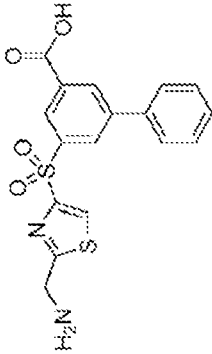
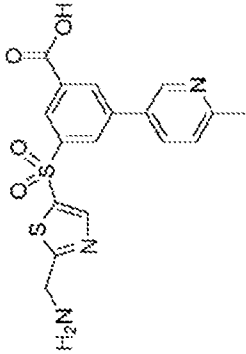
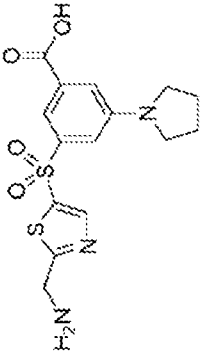
	Ejemplo 133	\	\	b) 0.14	\	\	\
	Ejemplo 134	\	\	b) 0.066	\	\	\
	Ejemplo 135	\	\	b) 0.096	\	\	\
	Ejemplo 136	\	\	b) 0.089	\	\	\
	Ejemplo 137	\	\	b) 0.079	\	\	\

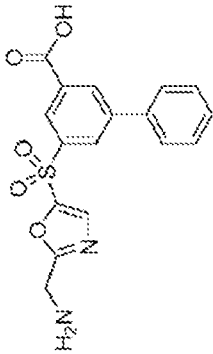
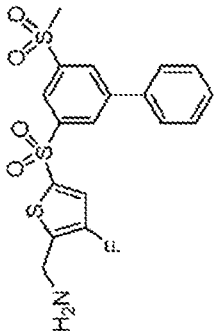
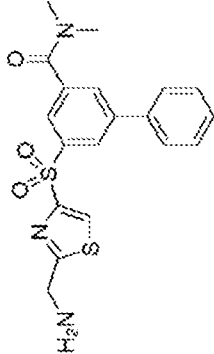
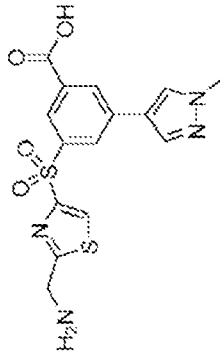
	Ejemplo 138	\	\	b) 0.26	\	\	\	\
	Ejemplo 139	\	\	b) 0.14	\	\	\	\
	Ejemplo 140	\	\	b) 0.17	\	\	\	\
	Ejemplo 141	\	\	b) 0.072	\	\	\	\

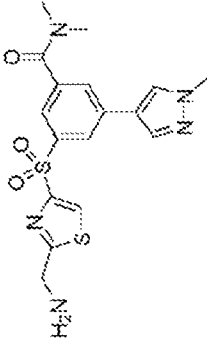
	Ejemplo 142	\	\	b) 0.41	\	\	\	\
	Ejemplo 143	\	\	b) 0.31	\	\	\	\
	Ejemplo 144	\	\	b) 0.22	\	\	\	\
	Ejemplo 145	\	\	b) 1.8	\	\	\	\
	Ejemplo 146	\	\	b) 0.80	\	\	\	\

	Ejemplo 147	\	\	b) 1.9	\	\	\
	Ejemplo 148	\	\	b) 5.0	\	\	\
	Ejemplo 149	\	\	b) 0.26	\	\	\
	Ejemplo 150	\	\	b) 0.24	\	\	>100
	Ejemplo 151	\	\	b) 0.077	\	\	>100

	Ejemplo 152	\	\	b) 0.56	\	\	\	\
	Ejemplo 153	\	\	b) 0.17	\	\	\	\
	Ejemplo 154	\	\	b) 0.15	\	\	\	\
	Ejemplo 155	\	\	b) 0.32	\	\	\	\

	Ejemplo 156	\	\	b) 0.20	\	\	\	\
	Ejemplo 157	\	\	b) 1.6	\	\	\	\
	Ejemplo 158	\	\	b) 0.064	\	\	\	\
	Ejemplo 159	\	\	b) 0.28	\	\	\	\

	Ejemplo 160	\	\	b) 1.1	\	\	\	\
	Ejemplo 161	\	\	b) 0.46	\	\	\	\
	Ejemplo 162	\	\	b) 0.31	\	\	\	\
	Ejemplo 163	\	\	b) 1.9	\	\	\	\

	Ejemplo 164	✓	✓	b) 1.2	✓	✓	✓
---	-------------	---	---	--------	---	---	---

Análisis farmacocinético

Método 1: Manchas de sangre seca

Para análisis farmacocinéticos, compuesto de prueba (50 mg/kg en DMSO al 5%/aq, 1:19 w, po n=3 o 10 mg/kg en DMSO al 10%/Tween20/solución salina 10:1:89 w, iv n= 3, se administraron a ratones hembra lampiños Balb/C y CD1 de 6 semanas de edad de Charles River. Se recogieron micromuestras de sangre del compuesto de prueba en puntos temporales de 5 min a 8 h después de la dosis de la vena de la cola utilizando 20 µl de capilares heparinizados, luego se pipetearon en tarjetas Whatman FTA DMPK-B (GE Healthcare) y se dejaron secar durante la noche.

Se usaron soluciones de compuestos de prueba (10 mM en DMSO) para preparar soluciones madre de curva estándar (SC) y control de calidad (QC) en concentraciones apropiadas. La sangre en blanco se añadió a soluciones madre para producir una concentración SC final de 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 y 10000 nM; con concentraciones finales de control de calidad de 250 y 7500 nM. Se pipeteó sangre SC (20 µl) y sangre QC (20 µl) en tarjetas Whatman FTA DMPK-B (GE Healthcare) y se dejó secar durante la noche. Para extraer, se perforaron manchas de sangre SC y QC de tarjetas Whatman con una perforadora Harris Unicore de 6 mm (GE Healthcare) y se colocaron en una placa de 96 pocillos de 1 ml. Se añadió metanol (200 µl) que contenía patrón interno. Las muestras se mezclaron con vórtex durante 10 minutos y luego se centrifugaron a 3700 rpm, 4 °C durante 5 minutos. Las muestras se evaporaron en atmósfera de nitrógeno y luego se reconstituyeron en 30 µl de metanol:agua (30:70). La placa se mezcló con vórtex y se centrifugó durante 5 minutos a 3700 rpm. Las muestras extraídas del compuesto de prueba se diluyeron luego para su análisis mediante espectrometría de masas por cromatografía líquida (LC-MS/MS) para las concentraciones del compuesto. Se realizó un análisis no compartimental de los datos de concentración mediante el software informático WinNonlin v6.3.

Método 2: Muestreo de volumen estándar

Se administró el compuesto de prueba (50 mg/kg en DMSO al 5%/aq, 1:19 w, po n=21 o 10 mg/kg en DMSO al 10%/Tween20/solución salina 10:1:89 w, iv n=24). a ratones hembra lampiños Balb/C y CD1 de 6 semanas de edad de Charles River. Se recogieron muestras de sangre del compuesto de prueba en puntos temporales de 5 min a 8 h después mediante punción cardíaca terminal, se centrifugaron durante 3 min a 13000 rpm, se recogió plasma y se congeló instantáneamente en nitrógeno líquido. Muestras colocadas a -80 grados centígrados hasta su análisis.

Se usaron soluciones de compuestos de prueba (10 mM en DMSO) para preparar soluciones madre de curva estándar (SC) y control de calidad (QC) en concentraciones apropiadas.

Se añadió plasma en blanco (50 µl) a una placa de 96 pocillos y se añadió 5 µl de solución madre para producir una concentración SC final de 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 y 10000 nM; con concentraciones finales de control de calidad de 250 y 7500 nM. Se añadieron muestras de PK de plasma (50 µl) a la placa de 96 pocillos y se añadió DMSO (5 µl) a estas muestras. Las muestras de SC, QC y plasma se extrajeron con metanol (150 µl) que contenía un estándar interno. Después de la precipitación de proteínas, las muestras se centrifugaron durante 20 minutos en una centrifuga refrigerada (4°C) a 3700 rpm. El sobrenadante se diluyó y se analizó mediante espectrometría de masas por cromatografía líquida (LC-MS/MS) para determinar las concentraciones plasmáticas del compuesto. Se realizó un análisis no compartimental de los datos de concentración plasmática mediante el software WinNonlin v5.3 o Phoenix WinNonlin v6.3.

Método 3: Muestreo de volumen reducido

El compuesto de prueba (50 mg/kg en DMSO al 5%/aq, 1:19 w, po n=6 o 10 mg/kg en DMSO al 10%/Tween20/solución salina 10:1:89 w, iv n=6), se administrado a ratones lampiños hembra Balb/C y CD1 de 6 semanas de edad de Charles River. Se recogieron muestras de sangre del compuesto de prueba en puntos temporales de 5 min a 8 h después de la vena de la cola usando 50 µl de capilares heparinizados, se centrifugaron durante 3 min a 13000 rpm, se recogió plasma y se congeló instantáneamente en nitrógeno líquido. Muestras colocadas a -80 grados centígrados hasta su análisis.

Se usaron soluciones de compuestos de prueba (10 mM en DMSO) para preparar soluciones madre de curva estándar (SC) y control de calidad (QC) en concentraciones apropiadas.

Se añadió plasma en blanco (10 µl) a una placa de 96 pocillos y se añadió 1 µl de solución madre para producir una concentración SC final de 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 y 10000 nM; con concentraciones finales de control de calidad de 250 y 7500 nM. Se añadieron muestras de PK de plasma (10 µl) a la placa de 96 pocillos y se añadió DMSO (1 µl) a estas muestras. Las muestras SC, QC y plasma se extrajeron con metanol (30 µl) que contenía un estándar interno. Después de la precipitación de proteínas, las muestras se centrifugaron durante 20 minutos en una centrifuga refrigerada (4°C) a 3700 rpm. El sobrenadante se diluyó y se analizó mediante espectrometría de masas por cromatografía líquida (LC-MS/MS) para determinar las concentraciones plasmáticas del compuesto. Se realizó un análisis no compartimental de los datos de concentración plasmática mediante el software WinNonlin v5.3 o Phoenix WinNonlin v6.3.

Tabla 1a. Farmacocinética *in vivo*

Dosis PK (Ratón= M; Rata = R)							
po - 50 mg/kg (M); 20 mg/kg (R)							
iv - 10 mg/kg (M); 4 mg/kg (R)							
	Ejemplo 68	Ejemplo 76	Ejemplo 82	Ejemplo 111	Ejemplo 121	Ejemplo 126	Ejemplo 150
AUC (po, μ M.hr)	15 (M)	11 (M)	12 (M)	18 (M)	46 (M)	413 (M)	38 (M)
	0.22 (R)			19 (R)		106 (R)	
Cmax (po, μ M)	17 (M)	6.7 (M) 1.3 (M)	9.4 (M)	27 (M)	31 (M)	100 (M)	10 (M)
	0.34 (R)			6.5 (R)		35 (R)	
T1/2 (po, hr)	0.6 (M)		1.0 (M)	1.1 (M)	1.1 (M)	2.3 (M)	2.0 (M)
	0.5 (R)			1.3 (R)		1.8 (R)	
F (%)	45 (M)	39 (M)	74 (M)	48 (M)	-	67 (M)	-
				68 (R)		33 (R)	
AUC = Área bajo la curva							
Cmax = Concentración máxima							
T1/2 = Vida media							
F = Biodisponibilidad							

Evaluación *in vivo* de inhibidores de LOX.

Procedimientos con animales

- 5 Todos los procedimientos que involucran animales fueron aprobados por el Organismo de Revisión Ética y Bienestar Animal del Instituto de Investigación del Cáncer y el Instituto de Investigación del Cáncer del Reino Unido de Manchester de acuerdo con las regulaciones del Ministerio del Interior Nacional bajo la Ley de Animales (Procedimientos Científicos) de 1986 y de acuerdo con las pautas del Committee of the National Cancer Research Institute El tamaño del tumor se determinó mediante mediciones con calibre de la longitud, el ancho y la profundidad del tumor y el volumen se calculó como volumen = $0.5236 \times \text{largo} \times \text{ancho} \times \text{profundidad (mm)}$. De acuerdo con nuestra licencia para realizar experimentos con animales, los animales fueron excluidos de los experimentos si mostraban signos de angustia, pérdida excesiva de peso corporal (>20%) o enfermedad.

Tolerabilidad oral de los inhibidores de LOX.

- 15 Dos ratones hembra lampiños CD1 de 6 semanas de edad de Charles River Labs, recibieron una dosis oral mediante sonda de metal una vez al día durante 4 días con suspensión del compuesto de prueba en la dosis planificada para la terapia (70 mg/kg/día para el compuesto del Ejemplo 68 y 100 mg/kg/día para los compuestos de los Ejemplos 76 y 82) en Tween20 al 5,25 %/solución salina (v:v) a 0,2 ml por 20 g de peso corporal.
- 20 Los ratones fueron observados durante hasta 15 días después de la última dosis y se midió su peso corporal cada 4 días. Un compuesto se considera tolerado si el peso corporal no disminuye >20% durante >3 días.

Los compuestos de esta invención probados *in vivo* muestran buena tolerabilidad a la dosis probada y <5% de pérdida de peso corporal o muestran aumento de peso corporal en el estudio de tolerabilidad y en estudios de terapia más prolongados.

Estudios de modelos tumorales *in vivo*.

- 5 Aloinjertos PDAC: Ratones CD1 nu/nu de 6 semanas de edad, de Charles River Laboratories, fueron inoculados por vía subcutánea en el flanco derecho con 2×10^6 Células PDAC TRP53 R172H (p53 mut) en suspensión de 100 μ l por animal. Se asignaron grupos de 7 a 8 ratones al tratamiento después de una asignación estratificada de volúmenes tumorales con un tamaño medio de aproximadamente 100 mm³. La dosificación comenzó alrededor del día 10, a razón de 0,2 ml/20 g de peso corporal por animal una vez al día durante 2 semanas, con el compuesto disuelto en solución salina tween20 al 5.25 %. Los animales de control recibieron una dosis similar de vehículo (5.25 % de tween20/solución salina).

- 15 Xenoinjertos SW620: Se inocularon ratones NCr por vía subcutánea en el flanco derecho con 5×10^6 Células SW620 en suspensión de 100 μ l por animal. Se asignaron grupos de 7 a 8 ratones al tratamiento después de una asignación estratificada de volúmenes tumorales con un tamaño medio de aproximadamente 100 mm³. La dosificación comenzó alrededor del día 10 al 13 con 0,2 ml/20 g de peso corporal por animal una vez al día durante 2 semanas. Dosificación administrada por sonda metálica por vía oral, a 0,2 ml/20 g de peso corporal, del compuesto disuelto en solución salina tween20 al 5.25 %. Los animales de control recibieron una dosis similar de vehículo (5.25 % de tween20/solución salina).

- 20 Xenoinjertos MDA-MB-231. A ratones hembra lampiños Ncr de 6 semanas de edad de Charles River se les inyectó en la almohadilla de grasa mamaria derecha MDA-MB-231 Luc 4×10^6 en 100 μ l de PB (50:50 Matrigel). Cuando los tumores alcanzan una media de 80 mm³ alrededor de 10 días después de la inoculación celular, los animales se distribuyen en 4 grupos de 8. Luego, el tratamiento con inhibidor de LOX se administra mediante sonda oral, a razón de 0.2 ml/20 g de peso corporal una vez al día durante un máximo de 28 días consecutivos. Los tumores y los pesos se miden dos veces por semana usando calibradores y se pueden tomar imágenes de los animales usando un método no invasivo mediante bioluminiscencia usando una máquina de imágenes IVIS 200, semanalmente usando 150 mg/kg de luciferina administrados por vía intraperitoneal o subcutánea. Al final del estudio, los animales se sacrifican y se toman muestras, se fijan o se congelan en nitrógeno líquido. Las muestras congeladas se mantendrán a -80 grados centígrados hasta su análisis y las fijadas se teñirán según nuestros intereses.

- 30 Tratamiento con inhibidores de LOX de un modelo de cáncer de mama en ratones transgénicos

- Se seleccionaron aleatoriamente ratones hembra MMTV-PyMT (Guy et al, 1992) (FVB) para tratamientos con inhibidores de LOX desde el día 70 después del nacimiento, cuando los animales no tenían ningún tumor detectable. Los ratones se trataron diariamente con inhibidor de LOX (por ejemplo, 70 mg/kg del compuesto del Ejemplo 68) en vehículo, o vehículo diario (DMSO al 5 %/Tween20 al 2,5 % en agua) mediante alimentación forzada oral. Se recogieron tumores mamarios y pulmonares cuando los tumores primarios alcanzaron límites éticos.

- 40 Para la evaluación de la eficacia terapéutica, se calcula la relación del volumen tumoral promedio entre el compuesto tratado y el control con vehículo tratado (T/C). La reducción del volumen del tumor en el grupo tratado con el compuesto en comparación con el grupo de control tratado con vehículo da como resultado una T/C < 1. La eficacia de los inhibidores de LOX descritos en esta invención, medida por T/C en un modelo de cáncer de páncreas, un modelo de cáncer colorrectal y un modelo de cáncer de mama se muestra en la Tabla 2 y es significativa ($p < 0.05$) para todos los datos presentados.

- 45 Para la cuantificación de las metástasis pulmonares, las muestras se seccionaron y se tiñeron con H&E. Se tomaron imágenes de las muestras con un escáner de diapositivas Leica SCN400. Los mets pulmonares se seleccionaron manualmente utilizando la herramienta Pluma en ImageScope. Se contó el número de metástasis pulmonares y se midió el área utilizando ImageScope. Se calcula la relación de superficie de metástasis promedio entre el compuesto tratado y el control de vehículo tratado (T/C). La reducción del área de metástasis en el grupo tratado con el compuesto en comparación con el grupo de control tratado con vehículo da como resultado una T/C < 1. La eficacia antimetastásica de los inhibidores de LOX descritos en esta invención, medida por T/C en un modelo de cáncer de mama con metástasis en los pulmones, se muestra en la Tabla 2 y es significativa ($p < 0.05$) para todos los datos presentados.

Tabla 2:

Estudios de modelos tumorales: eficacia terapéutica:							
Tumor primario: Relación entre el volumen del tumor (tratado) y el volumen del tumor (control)							
Metástasis: Relación entre el área de superficie metastásica (tratada) y el área de superficie metastásica (control)							
Modelo	Ejemplo 68	Ejemplo 76	Ejemplo 82	Ejemplo 111	Ejemplo 121	Ejemplo 126	Ejemplo 118
PDAC R172H (p53 mut) (carcinoma pancreático de ratón) - tumor primario	0.53 (70mg/kg qd)						
Células de carcinoma colorrectal humano SW620 (RAS mutante): tumor primario		0.56 (100mg/kg qd)	0.48 (100mg/kg qd)				
MDA-MB-231 (adenocarcinoma de mama humano): tumor primario	0.46 (100mg/kg qd)			0.53 (100mg/kg qd)	0.55 (100mg/kg qd)	0.46 (100mg/kg qd)	0.48 (100mg/kg qd)
Modelo transgénico de mama MMT-PyMT: tumor primario	0.40 (70mg/kg qd)			0.26 (100mg/kg qd)		0.44 (100mg/kg qd)	
Modelo transgénico de mama MT-PyMT: metástasis	0.57 (70mg/kg qd)			0.14 (100mg/kg qd)			
Significativo, $p < 0.05$							

inmunofluorescencia

- 5 Todas las muestras se fijaron en paraformaldehído (EMS) al 4%. Luego, las células fijadas se sometieron a incubación con anticuerpos primarios seguidos de anticuerpos secundarios de fluorescencia (Life Technologies) para visualizar proteínas extracelulares. se utilizó anticuerpo anti-humano MATN2 (R&D) en diluciones 1:100. Se utilizó DAPI (Sigma) para teñir el ADN.

interferencia de ARN

- 10 Para generar líneas celulares MDA-MB-231 y U87 empobrecidas en LOX estables, se utilizó shLOXA (TTGTTATTGAAAACAGTCC, V3LHS_406838, Dharmacon) dirigida a LOX humana, y shLOXB (ACATCTGTAATATCAATCC, V3LHS_348880, Dharmacon) se utilizó dirigida a LOX humana y de ratón. ARNsh no silenciador GIPZ de Dharmacon como control (shCtl) en células MDA-MB-231 y U87. El agotamiento estable de LOX en fibroblastos BJ se logró mediante el uso de un lentivirus (shLOXC) que contiene ARNhc dirigido a LOX específico humano (CGACAACCCTTATTACAATA, TRCN0000045991, Sigma). Para los fibroblastos BJ, se utilizó como control un lentivirus que contenía pLKO.1 ARNsh no dirigido (shCtl) de Sigma.
- 15 Para la reducción transitoria de las expresiones de proteínas, se transfectaron células MDA-MB-231 o U87 con ARNip específicos de Qiagen. Para la reducción de LOX, se utilizó siLOX#1 específico de humano (AAGCTGGCTACTCGACATC, SI00036120), o siLOX#2 específico de ratón y humano (CTGCACAATTTACCGTAT, SI00036113). Para reducir la expresión de la proteína MATN2, se utilizó siMATN2(ATGCCGAAGACTTCAGCAGCA, SI04169795) como control el ARNip de control negativo AllStars
- 20 (siCtl) de Qiagen.

Transferencia Western

Las proteínas se extrajeron de células cultivadas utilizando tampón de lisis celular (Cell Signaling Technology) con la adición de cócteles inhibidores de proteasa y fosfatasa (Pierce). Las concentraciones de proteínas se midieron utilizando el reactivo de ensayo de proteínas Pierce 660 nm y el lector de placas SpectaMax M5.

Luego se separaron cantidades iguales de proteínas utilizando geles NuPAGE 4-12% Bis-Tris con tampón de ejecución NuPAGE MOPS SDS (Life Technologies). Las proteínas separadas se transfirieron a membranas de nitrocelulosa utilizando un sistema de transferencia turbo Trans-Blot (Bio-Rad). Después del bloqueo con tampón de bloqueo Odyssey (Li-COR), las membranas se incubaron con dos anticuerpos primarios de diferentes especies a 4 °C durante la noche. Se utilizaron anticuerpos secundarios de fluorescencia correspondientes (Li-COR) de diferentes longitudes de onda de excitación y emisión para visualizar la proteína de interés en un sistema de imágenes infrarrojas Odyssey CLx (Li-COR). La cuantificación de la intensidad fluorescente de la banda se logró utilizando Li-COR ImageStudio. Se utilizaron los siguientes anticuerpos primarios, anti-LOX (Sigma), anti-MATN2 humano (R&D), anti-EGFR y anti-pY1068EGFR (Cell Signaling Technology) y anti-GAPDH (Millipore).

El HTRA1 homotrimérico en medio de cultivo celular se resolvió utilizando NativePAGE (Life Technologies). Las proteínas extracelulares en 15 ml de medio de cultivo celular libre de suero con inhibidores de proteasa se concentraron primero utilizando columnas de centrifugación del concentrador de proteínas Vivaspin (GE Healthcare Life Sciences). Luego se separaron las proteínas en el medio de cultivo concentrado usando NativePAGE 3-12% Bis-Tris Gel y tampón de ejecución NativePAGE (Life Technologies). Las proteínas separadas se transfirieron a membranas de nitrocelulosa utilizando un sistema de transferencia turbo Trans-Blot (Bio-Rad) como de costumbre. Seguido de procedimientos de transferencia estándar como se describe anteriormente. Luego se utilizó el anticuerpo anti-HTRA1 humano (R&D) para detectar proteínas HTRA1 nativas.

PCR cuantitativa en tiempo real

El ARN se extrajo con Trizol (Life Technologies) según las instrucciones del fabricante. El ARN se transcribió de forma inversa para generar ADN complementario utilizando la transcriptasa inversa M-MLV (Sigma). Se realizó qRT-PCR en tiempo real con *Maestro de sonda universal FastStart (Rox)* (Roche) y sondas de ensayo de expresión genética TaqMan en una máquina Applied Biosystems 7900HT Fast Real Time. Relativo *MATN2* (hs00242753_m1, Life Technologies) se calculó utilizando el ΔC_M método t y genes de limpieza (*GAPDH*) como control interno.

Matriz de anticuerpos de señalización PathScan RTK

Los lisados celulares de células MDA-MB-231 cultivadas en plástico o en gel de colágeno 3D se recogieron utilizando un tampón de lisis celular (Cell Signaling Technology) con cócteles de inhibidores de proteasa y fosfatasa (Pierce). Luego se realizó la matriz de anticuerpos de señalización PathScan RTK (Cell Signaling Technology) de acuerdo con las instrucciones del fabricante utilizando cantidades iguales de proteínas. La lectura fluorescente se registró en un sistema de imágenes infrarrojas Odyssey CLx (Li-COR). La cuantificación de la intensidad fluorescente de la matriz se logró utilizando Li-COR ImageStudio.

Etiquetado y detección de EGFR de superficie.

Después de la estimulación con 100 ng/ml de EGF, las células se lavaron con PBS enfriado con hielo y luego se incubaron con 0.24 mg/ml de sulfo-NHS-SS-biotina (Pierce) enfriado con hielo en PBS durante 30 minutos a 4 °C. Luego se bloqueó el exceso de sulfo-NHS-SS-biotina utilizando NH_4Cl 50 mM en PBS y se lavó usando PBS enfriado con hielo. Posteriormente, las células se lisaron utilizando tampón de lisis celular (Cell Signaling Technology) con la adición de cócteles inhibidores de proteasa y fosfatasa (Pierce). Las concentraciones de proteínas se determinaron como se describe anteriormente. Se usó una cantidad igual de proteína para la inmunoprecipitación a temperatura ambiente usando perlas de NeutrAvidin Agarose (Pierce) durante 1 h. Las proteínas de superficie precipitadas se sometieron a transferencia Western.

Ensayo de viabilidad celular.

Se sembraron 2000 células MDA-MB-231 o U87 el día 0 en placas de 96 pocillos. Las células se cultivaron en medio de cultivo solo de EGF. Luego se probó la viabilidad celular utilizando el ensayo luminiscente CellTiter-Glo (Promage) siguiendo el protocolo del fabricante en los días indicados. Se utilizó la prueba t de Student para calcular la significación estadística. Los datos se normalizaron con la lectura del día 1.

Ensayo de deposición pulmonar

Se inyectó a ratones hembra CD1 lampiños (Charles River) en la vena de la cola para estudiar la deposición pulmonar de células MDA-MB-231 de control o empobrecidas en LOX. A cada animal se le inyectó en la vena de la cola 1×10^5 Células MDA-MB-231 en PBS. Los pulmones se recogieron cuando los animales habían perdido un 10% de peso corporal o habían desarrollado dificultades respiratorias. De lo contrario, los pulmones se recogieron 50 días después de la inyección.

Histología e inmunohistoquímica.

Todas las muestras de tejido de ratón se fijaron en formalina al 10% (Sigma) y se incluyeron en parafina. Luego se seccionaron las muestras y se tiñeron con hematoxilina y eosina (H&E) utilizando protocolos estándar. Se tomaron imágenes de muestras teñidas con H&E con un microscopio vertical Leica DM4000. Para cuantificar los depósitos malignos en los pulmones después de la inyección en la vena de la cola de células MDA-MB-231, se evaluó la proporción de parénquima pulmonar ocupado y se calificó de acuerdo con la proporción de parénquima pulmonar ocupado. Para las metástasis pulmonares espontáneas en animales MMTV-PyMT tratados con agua o inhibidores de LOX, contamos el número de metástasis pulmonares en el parénquima pulmonar clasificado por tamaño y se asignó una puntuación de metástasis pulmonar en consecuencia (Tabla 3).

10 Tabla 3:

Estudios de modelos tumorales					
Eficacia terapéutica en el modelo metastásico: modelo transgénico de mama MMTV-PyMT					
Número y puntuación de metástasis pulmonares					
	Número de metástasis				
	Ratón	<i>Pequeño</i>	<i>Mediano</i>	Grande	Puntuacion
Control DMSO	1	7	0	5	22
	2	2	1	4	16
	3	7	4	1	18
	4	1	2	9	32
	5	0	4	15	53
	6	1	4	0	9
Ejemplo 68	7	0	0	0	0
	8	0	0	0	0
	9	0	1	0	2
	10	0	1	0	2
	11	0	1	0	2
	12	1	1	0	3

Leyenda:

	Tamaño	Puntuación
Ninguno	0	0

	Tamaño	Puntuación
Pequeño	<100 μm	1
Mediano	100 μm - 200 μm	2
Grande	>200 μm	3

Para visualizar MATN2 y EGFR en muestras de tejido de ratón, se procesaron muestras seccionadas como se describió anteriormente (Viros, 2014). Se utilizó Anti-Ratón MATN2 (R&D) en una dilución 1:100. Se utilizó anti-EGFR (Abeam) en una dilución 1:200. Luego se utilizaron los anticuerpos secundarios de fluorescencia correspondientes (Life Technologies) para obtener imágenes confocales de muestras de tejido.

Referencias

Guy, C. T., Cardiff, R. D. & Muller, W. J. Induction of mammary tumors by expression of polyomavirus middle T oncogene: a transgenic mouse model for metastatic disease. *Mol Cell Biol* 12, 954-961 (1992)

Hanson, G.T., Aggeler, R., Oglesbee, D., Cannon, M., Capaldi, R.A., Tsien, R.Y., Remington J.S. (2004). Investigating mitochondrial redox potential with redox-sensitive green fluorescent protein indicators. *J. Biol. Chem.* 279, 13044-13053.

Viros A, Sanchez-Laorden B, Pedersen M, Furney SJ, Rae J, Hogan K, Ejima S, Girotti MR, Cook M, Dhomen N, Marais R. Ultraviolet radiation accelerates BRAF-driven melanomagenesis by targetin

Resultados

La inhibición de LOX reduce la señalización de la vía EGFR

El agotamiento de LOX reduce la fosforilación de EGFR

Para descubrir nuevas funciones para LOX, examinamos cómo el agotamiento de LOX por el ARN de horquilla corta (ARNsh) afecta la señalización de las células cancerosas. Utilizando una matriz de anticuerpos del receptor tirosina quinasa (RTK), encontramos que cuando se agota la LOX en células de cáncer de mama MDA-MB-231 cultivadas en condiciones de cultivo de plástico estándar (2D), se produce la fosforilación de varios receptores tirosina quinasa (RTK), incluido el receptor EGF (EGFR) se reduce (Fig. 1a). Repetimos el análisis en geles de colágeno (3D) y nuevamente observamos una reducción constante de la fosforilación de EGFR cuando se agotó la LOX (Fig. 1b).

La transferencia Western de fosfo-EGFR, EGFR y GAPDH en células MDA-MB-231 de control (shCtl) o empobrecidas en LOX (shLOXA, shLOXB) en geles de colágeno confirmó el efecto del agotamiento de LOX en la reducción de la fosforilación de EGFR (pY1068EGFR; Fig. 2).

LOX impulsa la señalización de EGF atrapando EGFR en la superficie celular

Las células de cáncer de mama MDA-MB-231 y las células de glioblastoma U87 tenían LOX agotada de manera estable con shLOX, se estimularon con EGF y luego las proteínas de superficie se marcaron con biotina. El agotamiento de LOX no afecta los niveles de EGFR en la superficie celular en condiciones libres de suero en células MDA-MB-231 o células de glioblastoma U87, pero cuando las células fueron estimuladas con EGF, EGFR se internalizó más rápidamente en células deficientes en LOX (Fig. 3a, b).

Fundamentalmente, la estabilización del EGFR de superficie requiere LOX enzimáticamente activa. En las células empobrecidas en LOX, la retención de EGFR en la membrana plasmática de las células MDA-MB-231 solo puede rescatarse mediante un LOX-GFP activo insensible a ARNip, mientras que los mutantes inactivos LOXK314A-GFP y LOX Δ BMP-1-GFP no rescataron la retención de membrana de EGFR (Fig. 4a, b).

Señal EGFR corriente abajo a través de varias cascadas de señalización, en particular PI3K/Akt. La fosforilación de Akt se redujo mediante el agotamiento de LOX en células de cáncer de mama MDA-MB-231 estimuladas por EGF y células de glioblastoma U87, de acuerdo con una pérdida más rápida de EGFR de la superficie celular que conduce a la inhibición de la señalización posterior. (Figuras 5a, b).

Los inhibidores de LOX descritos en el presente documento muestran efectos similares de inhibición de la señalización de EGFR. En la Fig. 6 se muestra un ejemplo de la reducción del EGFR de superficie con inhibidores de LOX en la línea celular MDA-MB-231 estimulada por EGF.

De manera similar, los inhibidores de LOX muestran una fosforilación de Akt reducida en la línea celular MDA-MB-231 estimulada con EGF en comparación con el control del vehículo (Figura 7, Tabla A con datos celulares para los compuestos).

5 Por lo tanto, LOX modula la retención de EGFR en la superficie celular y, cuando se agota LOX, la señalización de EGF se ve afectada. Fundamentalmente, cuando se agota la LOX endógena, una LOX-GFP insensible a ARNip (datos no mostrados) rescata la retención de la membrana plasmática de EGFR y la activación de EGFR y Akt, mientras que un mutante de actividad catalítica de LOX (LOXK314A-GFP) o LOX que carece del sitio BMP1 necesario para la maduración (LOX Δ BMP-1-GFP) 6 no rescatan estos eventos (Fig. 1g-i).

10 Por tanto, la retención de la superficie celular de EGFR depende de la maduración de LOX y de la actividad catalítica.

La inhibición de LOX bloquea la proliferación de modelos de cáncer de mama y glioblastoma

Cuando se cultivan en medio con EGF como único factor de crecimiento, las células MDA-MB-231 o U87 empobrecidas en LOX tienen una proliferación significativamente reducida en comparación con las células no transfectadas (Fig. 8a, b).

15 Se inyectaron células MDA-MB-231 de control o empobrecidas en LOX a través de la vena de la cola en ratones. Después de 50 días, todos los animales que recibieron células empobrecidas en LOX habían sobrevivido en comparación con solo 2/7 del grupo de control y tenían una carga tumoral pulmonar reducida (Fig. 9a, b). En los tumores con LOX empobrecido, la localización de EGFR en la membrana plasmática se interrumpió (Fig. 9c).

20 El inhibidor de LOX del Ejemplo 68 también muestra un retraso significativo en el crecimiento del tumor en el modelo de mama de ratón transgénico impulsado por polioma T medio (PyMT) (Fig. 10). La relación del volumen del tumor entre los tratados y los controles se muestra en la Tabla 2 de la sección de eficacia terapéutica *in vivo*.

25 El compuesto del Ejemplo 68 descrito en el presente documento inhibe LOX a 0,89 μ M. Es más selectivo que BAPN, porque aunque ninguno inhibe las amina oxidasas MAO-A o MAO-B, el compuesto del Ejemplo 68 tampoco inhibe la amina oxidasa plasmática DAO o hERG. Además, muestra una excelente estabilidad en microsomas de hígado de ratón. Es biodisponible por vía oral, muestra buenas propiedades farmacocinéticas y es bien tolerado en ratones a 150 mg/kg/día.

30 El EGFR se sobreexpresa e impulsa la progresión tumoral en varios tipos de cáncer, por ejemplo, cáncer de pulmón, glioma, cáncer colorrectal, de cabeza y cuello y cáncer de mama triple negativo. Hemos demostrado que LOX impulsa la progresión tumoral al aumentar la señalización de la vía EGFR mediante el atrapamiento de EGFR en la superficie celular. También hemos demostrado que la inhibición de LOX altera la localización de la membrana de EGFR, reduce la señalización de EGFR y suprime el crecimiento tumoral y la metástasis. Esperamos que los inhibidores de LOX sean útiles en el tratamiento de los cánceres provocados por EGFR.

35 LOX sobreexpone Matrilin2, que atrapa EGFR en la superficie celular

MATN2 es una proteína secretada con 10 repeticiones similares a EGF y encontramos que MATN2 humano recombinante (rhMATN2) se une a la superficie de las células, pero que esta unión es eliminada por EGF y un rhMATN2 neutralizante de EGFR aumenta los niveles de EGFR en la superficie de la célula. Además, el agotamiento de MATN2 endógeno provoca la pérdida de EGFR de la superficie celular y esto se rescata mediante la adición de rhMATN2 al medio de cultivo. Aunque rhMATN2 por sí solo no activa el EGFR, mejora fuertemente el EGFR inducido por EGF.

El agotamiento o la inhibición de LOX subregula MATN2

45 Hemos descubierto que el agotamiento de LOX también provocó una subregulación sustancial de la proteína MATN2 (Fig. 11a) y una reducción de la acumulación de MATN2 en el espacio extracelular de las células cancerosas (células MDA-MB-231 y U87) cultivadas en geles de colágeno (Fig. 11b). De manera similar, el agotamiento de LOX en los fibroblastos dérmicos BJ redujo la acumulación extracelular de MATN2 en la matriz extracelular sintetizada de novo (Fig. 11a, c). Una investigación adicional reveló que el agotamiento de LOX regulaba negativamente el ARNm de MATN2 (Fig. 11e).

50 Se observa un efecto similar *in vivo*: en muestras de tumores de pulmón de ratones inyectados a través de la vena de la cola con células MDA-MB-231 empobrecidas en LOX, los niveles de MATN2 se redujeron significativamente en comparación con los ratones inyectados con células de control (Fig. 12).

Los inhibidores de LOX muestran una reducción significativa de MATN2 en células MDA-MB-231 tratadas a 20 μ M durante la noche. Se observó el mismo efecto con el inhibidor de LOX BAPN, pero en una concentración mucho mayor (Figura 13).

MATN2 se une a EGFR y lo estabiliza en la superficie celular

La adición de MATN2 humano recombinante (rhMATN2) hasta 1 µg/ml a células MDA-MB-231 aumenta sustancialmente la activación de EGFR estimulada por EGF (Fig. 14a). Además, rhMATN2 atrapó EGFR en la superficie de las células MDA-MB-231 (Fig. 14b) y cuando se agotó la LOX, rhMATN2 restableció la retención de EGFR en la superficie de las células estimuladas con EGF (Fig. 14c). También mostramos que el agotamiento de MATN2 por ARNip fue suficiente para reducir los niveles de EGFR en la superficie celular (Fig. 14d).

Hemos demostrado una reducción significativa de la expresión de MATN2 después de la inhibición de LOX por ARNip o inhibidores de moléculas pequeñas. MATN2 puede detectarse mediante inmunohistoquímica a partir de muestras tumorales y, por lo tanto, es un biomarcador nuevo y potencialmente útil para evaluar la eficacia de la inhibición de LOX *in vitro* o *in vivo*, incluso en un entorno clínico.

LOX regula positivamente la señalización de TGFβ

La expresión de MATN2 está regulada negativamente por la señalización de TGF beta (Figura 15a). Curiosamente, la inhibición de LOX por el compuesto del Ejemplo 68 y BAPN aumentó la señalización de TGF beta como lo indica pSMAD2, lo que condujo a la reducción de MATN2 (Figura 15b). Esta observación es consistente con una mayor fosforilación de SMAD2 cuando la expresión de LOX se reduce en células MDA-MB-231 y U87 (Figura 15c). Por lo tanto, la señalización de TGF beta (es decir, la fosforilación de SMAD2, niveles de pSMAD2) también podría usarse como biomarcador para la inhibición de LOX.

El agotamiento de LOX reduce los niveles de HTRA1 y suprime la activación de SMAD2

LOX se une a la serina potasa HTRA1 secretada (Fig. 16 y 17). El agotamiento de LOX reduce los niveles de HTRA1 homotrimérico extracelular, la forma activa de esta enzima (Fig. 18 y 19). Además, el HTRA1 humano recombinante (rhHTRA1) suprime la activación de SMAD2 y rescata la expresión de MATN2 en células empobrecidas en LOX (Fig. 20, 21 y 22).

Por lo tanto, llegamos a la conclusión de que LOX regula la estabilidad de HTRA1 para suprimir la señalización de TGFβ1 e inducir la expresión de MATN2. En consecuencia, la expresión de HTRA1 podría usarse como biomarcador para la inhibición de LOX.

Referencias

Abourbih, D. A., et al. (2010). "Lysyl oxidase expression e inhibition in uveal melanoma." *Melanoma research* 20(2): 97-106.

Adam, O., et al. (2011). "Increased lysyl oxidase expression y collagen cross-linking during atrial fibrillation." *J. Mol. Cell. Cardiol.* 50(4): 678-685.

Akiri, G., et al. (2003). "Lysyl oxidase-related protein-1 promotes tumor fibrosis y tumor progression *in vivo*." *Cancer research* 63(7): 1657-1666.

Albinger-Hegyí, A., et al. (2010). "Lysyl oxidase expression es an independent marker of prognosis y a predictor of lymph node metastasis in oral y oropharyngeal squamous cell carcinoma (OSCC)." *International journal of cancer Journal international du cancer* 126(11): 2653-2662.

Alexandrescu, D. T. (2009). "Treatment of skin disorders with EGFR inhibitors". WO2009091889A1

Anderson, C., et al. (2007). "Chemical genetics suggests a critical role for lysyl oxidase in zebrafish notochord morphogenesis." *Mol Biosyst* 3(1): 51-59.

Aslam, T., et al. (2015). "Optical molecular imaging of lysyl oxidase activity - detection of active fibrogenesis in human lung tissue." *Chemical Science* 6(8): 4946-4953.

Baker, A.-M., et al. (2013). "Lysyl oxidase plays a critical role in endothelial cell stimulation to drive tumor angiogenesis." *Cancer research* 73(2): 583-594.

Baker, A.-M., et al. (2011). "The role of lysyl oxidase in SRC-dependent proliferation y metastasis of colorectal cancer." *Journal of the National Cancer Institute* 103(5): 407-424.

Barker, H. E., et al. (2013). "Tumor-Secreted LOXL2 Activates Fibroblasts through FAK Signaling." *Molecular Cancer Research* 11(11): 1425-1436.

Barker, H. E., et al. (2011). "LOXL2-mediated matrix remodeling in metastasis y mammary gland involution." *Cancer research* 71(5): 1561-1572.

- Barker, H. E., et al. (2012). "The rationale for targeting the LOX family in cancer." *Nature reviews Cancer* 12(8): 540-552.
- Barry-Hamilton, V., et al. (2010). "Allosteric inhibition of lysyl oxidase-like-2 impedes the development of a pathologic microenvironment." *Nat Med* 16(9): 1009-1017.
- 5 Beerlage, C., et al. (2013). "Hypoxia-inducible factor 1-regulated lysyl oxidase is involved in Staphylococcus aureus abscess formation." *Infect. Immun.* 81(7): 2562-2573.
- Bianco, R., et al. (2007). "Rational bases for the development of EGFR inhibitors for cancer treatment." *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 39(7-8): 1416-1431.
- 10 Bondareva, A., et al. (2009). "The lysyl oxidase inhibitor, beta-aminopropionitrile, diminishes the metastatic colonization potential of circulating breast cancer cells." *PLoS One* 4(5): e5620.
- Borad, M. J., et al. (2014). "Targeted chemotherapy of cancer using EGFR inhibitors". WO2014145751A2
- Boufraqueh, M., et al. (2015). "miR30a Inhibits LOX Expression y Anaplastic Thyroid Cancer Progression." *Cancer research* 75(2): 367-377.
- 15 Brasselet, C., et al. (2005). "Collagen y elastin cross-linking: A mechanism of constrictive remodeling after arterial injury." *Am. J. Physiol.* 289(5, Pt. 2): H2228-H2233.
- Burchardt, E. R. (2006). "Preparation of 2-fenil-3-piridazinones as lysyl oxidase inhibitors". DE102004056226A1
- Burke A. A., et al (2017) Comparing hydrazine-derived reactive groups as inhibitors of quinone-dependent amina oxidases, *Journal of Enzyme Inhibition y Medicinal Chemistry*, 32:1, 496-503,
- 20 Carrington, M. J., et al. (1984). "The inhibition of lysyl oxidase *in vivo* by isoniazid e its reversal by piridoxal. Effect on collagen cross-linking in the chick embryo." *Biochem J* 221(3): 837-843.
- Chang, J. et al (2017) Pre-clinical evaluation of small molecule LOXL2 inhibitors in breast cancer. *Oncotarget*, Advance Publication
- Chanoki, M., et al. (1995). "Increased expression of lysyl oxidase in skin with scleroderma." *Br J Dermatol* 133(5): 710-715.
- 25 Chen, W.-C., et al. (2015). "Matrix-Stiffness-Regulated Inverse Expression of Krüppel-Like Factor 5 y Krüppel-Like Factor 4 in the Pathogenesis of Renal Fibrosis." *The American Journal of Pathology* 185(9): 2468-2481.
- Chien, J. W., et al. (2014). "Serum lysyl oxidase-like 2 levels e idiopathic pulmonary fibrosis disease progression." *European Respiratory Journal* 43(5): 1430-1438.
- 30 Cox, T. R., et al. (2013). "LOX-Mediated Collagen Crosslinking Is Responsible for Fibrosis-Enhanced Metastasis." *Cancer research* 73(6): 1721-1732.
- Cox, T. R., et al. (2015). "The hypoxic cancer secretome induces pre-metastatic bone lesions through lysyl oxidase." *Nature* 522(7554): 106-110.
- Crowley, V. et al. (2016). "Development of Glucose Regulated Protein 94-Selective Inhibitors Based on the Bnlm y Radamide Scaffold." *J Med. Chem.* 59, 3471-3488.
- 35 Curtis, M. et al. (2013). "Phenicol antibacterials." US2013/0237502A1.
- da Silva, R., et al. (2015). "LOX Expression y Functional Analysis in Astrocytomcomo und Impact of IDH1 Mutation." *PLoS One* 10(3): e0119781.
- Decitre, M., et al. (1998). "Lysyl oxidase-like protein localizes to sites of de novo fibrinogenesis in fibrosis e in the early stromal reaction of ductal breast carcinomas." *Lab. Invest.* 78(2): 143-151.
- 40 Dentillo, D. B., et al. (2010). "Deregulation of LOXL1 y HTRA1 Gene Expression in Endometriosis." *Reproductive Sciences* 17(11): 1016-1023.
- Di Donato, A., et al. (1997). "Lysyl oxidase expression y collagen cross-linking during chronic adriamycin nephropathy." *Nephron* 76(2): 192-200.
- 45 Dong, K.-f., et al. (2014). "Effects on apoptosis y chemosensitivity in human laryngeal cancer Hep-2 cells by silencing the lysyl oxidase gene expression." *Zhongguo Xiandai Yixue Zazhi* 24(29): 13-17.

- Dong, K., et al. (2014). "Effects of lox gene expression on proliferation, invasion y radiosensitivity of laryngeal cancer hep-2 cells." *Tianjin Yiyao* 42(5): 417-420.
- Erlar, J. T., et al. (2009). "Hypoxia-induced lysyl oxidase es a critical mediator of bone marrow cell recruitment to form the premetastatic niche." *Cancer Cell* 15(1): 35-44.
- 5 Erlar, J. T., et al. (2006). "Lysyl oxidase es essential for hypoxia-induced metastasis." *Nature* 440(7088): 1222-1226.
- Fong, S. F., et al. (2007). "Lysyl oxidase-like 2 expression es increased in colon y esophageal tumors y associated with less differentiated colon tumors." *Genes Chromosomes Cancer* 46(7): 644-655.
- 10 Gao, Y., et al. (2010). "LKB1 inhibits lung cancer progression through lysyl oxidase y extracellular matrix remodeling." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107(44): 18892-18897.
- Georges, P. C., et al. (2007). "Increased stiffness of the rat liver precedes matrix deposition: implications for fibrosis." *Am. J. Physiol.* 293(6, Pt. 1): G1147-G1154.
- Giboda, M., et al. (1992). "Experimental schistosomiasis mansoni: modulation of granulomas by inhibition of collagen cross-link formation. Preliminary report." *Ann Trop Med Parasitol* 86(6): 631-636.
- 15 Gilad, G. M. y V. H. Gilad (2001). " β -Aminopropionitrile treatment can accelerate recovery of mice after spinal cord injury." *Eur. J. Pharmacol.* 430(1): 69-72.
- Gilad, G. M., et al. (2001). "Lysyl oxidase, the extracellular matrix-forming enzyme, in rat brain injury sites." *Neurosci. Lett.* 310(1): 45-48.
- 20 Gilad, G. M., et al. (2005). "Evidence for increased lysyl oxidase, the extracellular matrix-forming enzyme, in Alzheimer's disease brain." *Neurosci Lett* 376(3): 210-214.
- Goeroegh, T., et al. (2007). "Selective upregulation y amplification of the lysyl oxidase like-4 (LOXL4) gene in head y neck squamous cell carcinoma." *J Pathol* 212(1): 74-82.
- Gonzalez, G. E., et al. (2014). "N-acetyl-seril-aspartil-lysyl-proline reduces cardiac collagen cross-linking e inflammation in angiotensin II-induced hypertensive rats." *Clin. Sci.* 126(1): 85-94.
- 25 Gopalan Balasubramanian. (1990) "Bifenil-substituted guanidine derivatives useful as hypoglycaemic agents." US5302720.
- Haase, V. H. (2009). "Pathophysiological Consequences of HIF Activation." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1177(1): 57-65.
- 30 Halberg, N., et al. (2009). "Hypoxia-inducible factor 1 α induces fibrosis e insulin resistance in white adipose tissue." *Mol. Cell. Biol.* 29(16): 4467-4483.
- Hase, H., et al. (2014). "LOXL2 Status Correlates with Tumor Stage y Regulates Integrin Levels to Promote Tumor Progression in ccRCC." *Molecular Cancer Research* 12(12): 1807-1817.
- He, Z. y V. Koprivica (2007). "EGFR inhibitors promote axon regeneration". WO2007008338A1
- 35 Herranz, N., et al. (2012). "Lysyl Oxidase-like 2 Deaminates Lysine 4 in Histone H3." *Molecular Cell* 46(3): 369-376.
- Hornstra, I. K., et al. (2003). "Lysyl oxidase es required for vascular y diaphragmatic development in mice." *J Biol Chem* 278(16): 14387-14393.
- 40 Huang, C.-S., et al. (2013). "Long-term ethanol exposure-induced hepatocellular carcinoma cell migration e invasion through lysyl oxidase activation are attenuated by combined treatment with pterostilbene y curcumin analogues." *Journal of Agricultural y Food Chemistry* 61(18): 4326-4335.
- Hynes, J. et al. (2009). "Imidazopiridine e imidazopirazine compounds useful as kinase inhibitors." WO2009/155388A1.
- 45 Ingber, D. E. y A. Mammoto (2014). "Methods of altering vascular permeability by changing the mechanical properties of extracellular matrixes using agents such as lysyl oxidase (LOX)-modulating agents y uses for treatment of diseases". WO2014152122A2
- Jiang, W.-P., et al. (2014). "Identification of the involvement of LOXL4 in generation of keratocystic odontogenic tumors by RNA-Seq analysis." *In J Oral Sci* 6(1): 31-38.

- Jourdan-Le Saux, C., et al. (1994). "Lysyl oxidase cDNA of myofibroblast from mouse fibrotic liver." *Biochem Biophys Res Commun* 199(2): 587-592.
- Jung, B. (2010). "Use of quinazoline derivatives for the treatment of viral diseases". WO2010026029A1
- 5 Kagan, H. M. (1994). "Lysyl oxidase: mechanism, regulation y relationship to liver fibrosis." *Pathol Res Pract* 190(9-10): 910-919.
- Kagan, H. M. y W. Li (2003). "Lysyl oxidase: properties, specificity, y biological roles inside y outside of the cell." *Journal of cellular biochemistry* 88(4): 660-672.
- Kagan, H. M., et al. (1981). "Changes in aortic lysyl oxidase activity in diet-induced atherosclerosis in the rabbit." *Arteriosclerosis* 1(4): 287-291.
- 10 Karagiannis, G. S., et al. (2012). "Cancer-Associated Fibroblasts Drive the Progression of Metastasis through both Paracrine y Mechanical Pressure on Cancer Tissue." *Molecular Cancer Research* 10(11): 1403-1418.
- Kasashima, H., et al. (2014). "Lysyl oxidase-like 2 (LOXL2) from stromal fibroblasts stimulates the progression of gastric cancer." *Cancer Letters* 354(2): 438-446.
- 15 Kasashima, H., et al. (2015). "Lysyl oxidase es associated with the epithelial-mesenchymal transition of gastric cancer cells in hypoxia." *Gastric Cancer*: 1-12.
- Kim, Y.-M., et al. (2010). "The human lysyl oxidase-like 2 protein functions as a amina oxidase toward collagen y elastin." *Mol. Biol. Rep.* 38(1): 145-149.
- Kim, Y., et al. (1999). "Coexpression of the lysyl oxidase-like gene (LOXL) y the gene encoding type III procollagen in induced liver fibrosis." *Journal of cellular biochemistry* 72(2): 181-188.
- 20 Kirschmann, D. A., et al. (2002). "A molecular role for lysyl oxidase in breast cancer invasion." *Cancer research* 62(15): 4478-4483.
- Kumarasamy, A., et al. (2009). "Lysyl oxidase activity es dysregulated during impaired alveolarization of mouse y human lungs." *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 180(12): 1239-1252.
- 25 Lee, G.-H., et al. (2011). "Lysyl oxidase-like-1 enhances lung metastasis when lactate accumulation y monocarboxilato transporter expression are involved." *Oncology Letters* 2(5): 831-838.
- Levene, C. I., et al. (1992). "Inhibition of chick embryo lysyl oxidase by various lathyrogens y the antagonistic effect of piridoxal." *Int J Exp Pathol* 73(5): 613-624.
- Levental, K. R., et al. (2009). "Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling." *Cell* 139(5): 891-906.
- 30 Li, R.-k., et al. (2015). "Lysyl oxidase-like 4 (LOXL4) promotes proliferation y metastasis of gastric cancer via FAK/Src pathway." *Journal of Cancer Research y Clinical Oncology* 141(2): 269-281.
- Li, W., et al. (2003). "Lysyl oxidase oxidizes basic fibroblast growth factor e inactivates its mitogenic potential." *Journal of cellular biochemistry* 88(1): 152-164.
- 35 Liu, G., et al. (1997). "Irreversible inhibition of lysyl oxidase by homocysteine tiolactone e its selenium and oxygen analogues. Implications for homocystinuria." *J Biol Chem* 272(51): 32370-32377.
- Liu, J., et al. (2014). "Correlations of lysyl oxidase with MMP2/MMP9 expression e its prognostic value in non-small cell lung cancer." *Int J Clin Exp Pathol* 7(9): 6040-6047.
- Lopez, B., et al. (2010). "Role of lysyl oxidase in myocardial fibrosis: from basic science to clinical aspects." *Am. J. Physiol.* 299(1, Pt. 2): H1-H9.
- 40 Lopez, B., et al. (2013). "Osteopontin-mediated myocardial fibrosis in heart failure: a role for lysyl oxidase?" *Cardiovasc. Res.* 99(1): 111-120.
- Lopez, B., et al. (2012). "Collagen Cross-Linking But Not Collagen Amount Associates With Elevated Filling Pressures in Hypertensive Patients With Stage C Heart Failure: Potential Role of Lysyl Oxidase." *Hypertension* 60(3): 677-683.
- 45 Lucero, H. A. y H. M. Kagan (2006). "Lysyl oxidase: an oxidative enzyme y effector of cell function." *Cellular y molecular life sciences : CMLS* 63(19-20): 2304-2316.

- Lucero, H. A., et al. (2008). "Lysyl oxidase oxidizes cell membrane proteins y enhances the chemotactic response of vascular smooth muscle cells." *J Biol Chem* 283(35): 24103-24117.
- Ma, W. (2013). "Methods for treating alzheimer's disease by administering certain synthetic compounds". WO2013111013A2
- 5 Maki, J. M., et al. (2002). "Inactivation of the lysyl oxidase gene *Lox* leads to aortic aneurysms, cardiovascular dysfunction, y perinatal death in mice." *Circulation* 106(19): 2503-2509.
- Mambetsariev, I., et al. (2014). "Stiffness-activated GEF-H1 expression exacerbates LPS-induced lung inflammation." *PLoS One* 9(4): e92670/92671-e92670/92612, 92612 pp.
- 10 Mammoto, A., et al. (2013). "Control of lung vascular permeability y endotoxin-induced pulmonary oedema by changes in extracellular matrix mechanics." *Nature communications* 4: 1759.
- Mammoto, T., et al. (2013). "Role of Collagen Matrix in Tumor Angiogenesis y Glioblastoma Multiforme Progression." *The American Journal of Pathology* 183(4): 1293-1305.
- Marshall, D. y V. Smith (2011). "In vivo screening assays for identifying inhibitors of LOXL2 activity". WO 2011022670
- 15 Marshall, D., et al. (2012). "Anti-LOXL2 antibody, siRNA, ARNsh, ribozyme y triplex oligonucleotide to increase efficacy of antitumor agent y treat cancer". WO2012139045A1
- Miana, M., et al. (2015). "The lysyl oxidase inhibitor β -aminopropionitrile reduces body weight gain e improves the metabolic profile in diet-induced obesity in rats." *Dis. Models Mech.* 8(6): 543-551.
- 20 Millanes-Romero, A., et al. (2013). "Regulation of Heterocromatin Transcription by Snail1/LOXL2 during Epithelial-to-Mesenchymal Transition." *Molecular Cell* 52(5): 746-757.
- Miller, B. W., et al. (2015). "Targeting the LOX/hypoxia axis reverses many of the features that make pancreatic cancer deadly: inhibition of LOX abrogates metastasis y enhances drug efficacy." *EMBO Mol Med* 7(8): 1063-1076.
- 25 Moreno-Bueno, G., et al. (2011). "Lysyl oxidase-like 2 (LOXL2), a new regulator of cell polarity required for metastatic dissemination of basal-like breast carcinomas." *EMBO Mol Med* 3(9): 528-544.
- Murawaki, Y., et al. (1991). "Serum lysyl oxidase activity in chronic liver disease in comparison with serum levels of prolilo hidroxilase y laminin." *Hepatology* 14(6): 1167-1173.
- Nave, A. H., et al. (2014). "Lysyl Oxidases Play a Causal Role in Vascular Remodeling in Clinical y Experimental Pulmonary Arterial Hypertension." *Arterioscler., Thromb., Vasc. Biol.* 34(7): 1446-1458.
- 30 Neufeld, G. y V. Brekhman (2009). "Use of ARNsh targeting LOXL2 gene in modulating angiogenesis y treating tumors, metastasis, fibrosis, y pulmonary alveolar proteinosis". WO2009010974A2
- Nicholson, R. I., et al. (2001). "EGFR y cancer prognosis." *European Journal of Cancer* 37, Supplement 4: 9-15.
- 35 Nishikawa, R., et al. (2015). "Tumour-suppressive microRNA-29s directly regulate LOXL2 expression e inhibit cancer cell migration e invasion in renal cell carcinoma." *FEBS letters* 589(16): 2136-2145.
- Nuthakki, V. K., et al. (2004). "Lysyl oxidase expression in a rat model of arterial balloon injury." *J Vasc Surg* 40(1): 123-129.
- Offenberg, H., et al. (2008). "TIMP-1 expression in human colorectal cancer es associated with TGF-B1, LOXL2, INHBA1, TNF-AIP6 y TIMP-2 transcript profiles." *Mol Oncol* 2(3): 233-240.
- 40 Ohmura, H., et al. (2012). "Cardiomyocyte-specific transgenic expression of lysyl oxidase-like protein-1 induces cardiac hypertrophy in mice." *Hypertens. Res.* 35(11): 1063-1068.
- Osawa, T., et al. (2013). "Lysyl oxidase secreted by tumour endothelial cells promotes angiogenesis y metastasis." *Br J Cancer* 109(8): 2237-2247.
- Palfreyman, M. G., et al. (1989). "Preparation of allylaminas, inhibitors of lysyl oxidase". EP330218A2
- 45 Papadantonakis, N., et al. (2012). "Megakaryocyte pathology y bone marrow fibrosis: the lysyl oxidase connection." *Blood* 120(9): 1774-1781.

- Park, H.-Y. L., et al. (2014). "Lysyl oxidase-like 2 level y glaucoma surgical outcomes." *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* 55(5): 3337-3343.
- Peinado, H., et al. (2005). "A molecular role for lysyl oxidase-like 2 enzyme in snail regulation y tumor progression." *EMBO J* 24(19): 3446-3458.
- 5 Peinado, H., et al. (2008). "Lysyl Oxidase-Like 2 as a New Poor Prognosis Marker of Squamous Cell Carcinomas." *Cancer research* 68(12): 4541-4550.
- Peng, L., et al. (2009). "Secreted LOXL2 es a novel therapeutic target that promotes gastric cancer metastasis via the Src/FAK pathway." *Carcinogenesis* 30(10): 1660-1669.
- 10 Pickup, M. W., et al. (2013). "Stromally Derived Lysyl Oxidase Promotes Metastasis of Transforming Growth Factor- β -Deficient Mouse Mammary Carcinomas." *Cancer Res.* 73(17): 5336-5346.
- Pinnell, S. R. y G. R. Martin (1968). "The cross-linking of collagen y elastin: enzymatic conversion of lysine in peptide linkage to alpha-aminoadipic-delta-semialdehyde (allysine) by an extract from bone." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 61(2): 708-716.
- 15 Ree, A. H., et al. (2008). "Treatment y diagnosis of metastatic prostate cancer with inhibitors of epidermal growth factor receptor (EGFR)". WO2008125633A2
- Reynault, O. et al. (1997). "A convenient synthesis of new halothienyl β -aminoacids as versatile building block." *Org. Prep. Proc. Int.* 29(4): 488-494.
- Ricard-Blum, S., et al. (1996). "Mechanism of collagen network stabilization in human irreversible granulomatous liver fibrosis." *Gastroenterology* 111(1): 172-182.
- 20 Rimar, D., et al. (2014). "Brief report: lysyl oxidase es a potential biomarker of fibrosis in systemic sclerosis." *Arthritis Rheumatol* 66(3): 726-730.
- Romero, F. et al. (2016). "4,5,6,7-Tetrahydro-1-H-pirazolo[4,3-C]pyrimidine-3-amina compounds as CBP y/o EP300 inhibitors." WO2016/086200A1
- 25 Rosin, N. L., et al. (2015). "Disruption of Collagen Homeostasis Can Reverse Established Age-Related Myocardial Fibrosis." *Am. J. Pathol.* 185(3): 631-642.
- Rowbottom, M. W. et al. (2016a). "Preparation of substituted pirridinilometilamina compounds as lysyl oxidase-like 2 inhibitors". WO2016144702
- Rowbottom, M. W. et al. (2016b). "Preparation of fluorinated piridine derivatives as lysyl oxidase-like 2 inhibitors y uses thereof." WO2016144703
- 30 Rowbottom, M. W; Hutchinson, J. H. (2017a). " Preparation of pirimidine derivatives as Lysyl oxidase-like 2 inhibitors useful for the treatment of fibrosis." WO2017003862
- Rowbottom, M. W; Hutchinson, J. H. (2017b). "Lysyl oxidase-like 2 inhibitors y uses thereof." WO2017015221
- 35 Ruiz, L. A., et al. (2011). "Single-nucleotide polymorphisms in the lysyl oxidase-like protein 4 y complement component 3 genes are associated with increased risk for endometriosis y endometriosis-associated infertility." *Fertil Steril* 96(2): 512-515.
- Sansom, O. (2012). Targeting the tumour microenvironment in pancreatic cancer. EACR-IACR Joint Conference: Tumour Microenvironment, Dublin, Ireland.
- Sayre, L. M. (2007). "Amina compounds for amina oxidase inhibitors, y therapeutic use". WO2007005737A2
- 40 Schietke, R., et al. (2010). "The lysyl oxidases LOX y LOXL2 are necessary y sufficient to repress E-cadherin in hypoxia: insights into cellular transformation processes mediated by HIF-1." *J Biol Chem* 285(9): 6658-6669.
- Schlotzer-Schrehardt, U., et al. (2008). "Genotype-correlated expression of lysyl oxidase-like 1 in ocular tissues of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma y normal patients." *American Journal of Pathology* 173(6): 1724-1735.
- 45 Schohe-Loop, R., et al. (2003). "Preparation of 2-fenil-3(2H)-piridazinones as lysyl oxidase inhibitors for preventing y treating fibrosis". DE10216144A1
- Schuetze, F., et al. (2015). "Inhibition of Lysyl Oxidases Improves Drug Diffusion y Increases Efficacy of Cytotoxic Treatment in 3D Tumor Models." *Sci. Rep.* 5: 17576.

- Schweighauser, L., et al. (2015). "Attraction o Repulsion? London Dispersion Forces Control Azobenceno Switches." *Angew. Chem. Int ed* 54(45): 13436-13439.
- Scola, N. y T. Gorogh (2010). "LOXL4 as a selective molecular marker in primary y metastatic head/neck carcinoma." *Anticancer Res* 30(11): 4567-4571.
- 5 Shen, C. J., et al. (2014). "ionizing radiation induces tumor cell lysyl oxidase secretion." *BMC Cancer* 14: 532/531-532/510.
- Siegel, R. C., et al. (1978). "Biochemical e immunochemical study of lysyl oxidase in experimental hepatic fibrosis in the rat." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 75(6): 2945-2949.
- 10 Smith, V. y A. K. Holzer (2010). "Chemotherapeutic methods y compositions for treating cancer by inhibiting activity of lysyl oxidase-type enzyme". WO2010080769A2
- Smith, V. y P. Van Vlasselaer (2011). "Tumor therapy by inhibiting the activity o expression of lysyl oxidase-like 2 with antibodies o inhibitory nucleic acids". WO2011022710A1
- Stalmans, I., et al. (2010). "Use of lysyl oxidase related protein inhibitors for treatment of ocular neovascularization y fibrotic damage". WO2010091279A1
- 15 Stalmans, I., et al. (2011). "Methods of treatmenting ocular fibrosis by modulating the activity of lysyl oxidase-type enzymes". US20110076285A1
- Stewart, G. D., et al. (2008). "Analysis of hypoxia-associated gene expression in prostate cancer: lysyl oxidase y glucose transporter-1 expression correlate with Gleason score." *Oncol Rep* 20(6): 1561-1567.
- 20 Tadmor, T., et al. (2013). "The expression of lysil-oxidase gene family members in myeloproliferative neoplasms." *American Journal of Hematology* 88(5): 355-358.
- Tang, S. S., et al. (1984). "Beta-substituted etilamina derivatives as suicide inhibitors of lysyl oxidase." *J Biol Chem* 259(2): 975-979.
- Threadgill, D. y C. J. Barrick (2007). "Use of EGFR inhibitors to prevent o treat obesity". WO2007011702A2
- 25 Toustrup, K., et al. (2011). "Development of a hypoxia gene expression classifier with predictive impact for hypoxic modification of radiotherapy in head y neck cancer." *Cancer research* 71(17): 5923-5931.
- Tsang, A. W. y C. M. Furdui (2015). "Methods y compositions comprising epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for the treatment of Chlamydia infection y related diseases y disorders". WO2015038755A1
- 30 Uzel, M. I., et al. (2001). "Multiple bone morfogenetic protein 1-related mammalian metalloproteinases process pro-lysyl oxidase at the correct physiological site y control lysyl oxidase activation in mouse embryo fibroblast cultures." *J Biol Chem* 276(25): 22537-22543.
- Vadasz, Z., et al. (2005). "Abnormal deposition of collagen around hepatocytes in Wilson's disease es associated with hepatocyte specific expression of lysyl oxidase y lysyl oxidase like protein-2." *J Hepatol* 43(3): 499-507.
- 35 Van Bergen, T., et al. (2013). "The role of LOX y LOXL2 in scar formation after glaucoma surgery." *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* 54(8): 5788-5796.
- Van Bierbeek, A y Gingras, M. (1998) "Polysulfurated branched molecules containing functionalized m-fenilene sulfides." *Tetrahedron Lett*, 39(35): 6283-6286.
- van Nimwegen, M. J. y B. van de Water (2007). "Focal adhesion kinase: a potential target in cancer therapy." *Biochem Pharmacol* 73(5): 597-609.
- 40 Weihua, Z., et al. (2008). "Survival of Cancer Cells Is Maintained by EGFR Independent of Its Kinase Activity." *Cancer Cell* 13(5): 385-393.
- Wiel, C., et al. (2013). "Lysyl oxidase activity regulates oncogenic stress response y tumorigenesis." *Cell Death Dis* 4: e855.
- 45 Wilgus, M.-L., et al. (2011). "Lysyl oxidase: A lung adenocarcinoma biomarker of invasion y survival." *Cancer* 117(10): 2186-2191.
- Wilhelmus, M. M. M., et al. (2013). "Extracellular matrix modulator lysyl oxidase colocalizes with amyloid-beta pathology in Alzheimer's disease y hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type." *Exp. Gerontol.* 48(2): 109-114.

Williamson, P. R. y H. M. Kagan (1987). "Electronegativity of aromatic aminas as a basis for the development of ground state inhibitors of lysyl oxidase." *J Biol Chem* 262(30): 14520-14524.

Wong, C. C.-L., et al. (2011). "Hypoxia-inducible factor 1 es a master regulator of breast cancer metastatic niche formation." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108(39): 16369-16374.

- 5 Wong, C. C.-L., et al. (2014). "Lysyl oxidase-like 2 es critical to tumor microenvironment y metastatic niche formation in hepatocellular carcinoma." *Hepatology* (Hoboken, NJ, U. S.) 60(5): 1645-1658.

Xu, J., et al. (2014). "67 laminin receptor promotes the malignant potential of tumour cells up-regulating lysyl oxidase-like 2 expression in cholangiocarcinoma." *Digestive y Liver Disease* 46(8): 750-757.

- 10 Yang, X., et al. (2013). "Inactivation of lysyl oxidase by β -aminopropionitrile inhibits hypoxia-induced invasion y migration of cervical cancer cells." *Oncol Rep* 29(2): 542-548.

Yang, Z., et al. (2010). "Uric acid increases fibronectin synthesis through upregulation of lysyl oxidase expression in rat renal tubular epithelial cells." *Am. J. Physiol.* 299(2, Pt. 2): F336-F346.

Zaffryar-Eilot, S., et al. (2013). "Lysyl oxidase-like-2 promotes tumour angiogenesis y es a potential therapeutic target in angiogenic tumours." *Carcinogenesis* 34(10): 2370-2379.

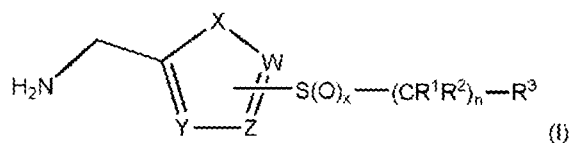
- 15 Zenkel, M., et al. (2011). "Regulation of lysyl oxidase-like 1 (LOXL1) y elastin-related genes by pathogenic factors associated with pseudoexfoliation syndrome." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52(11): 8488-8495.

Zhu, J., et al. (2015). "Lysyl Oxidase Is Predictive of Unfavorable Outcomes y Essential for Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor in Hepatocellular Carcinoma." *Digestive Diseases y Sciences*: 1-13.

- 20 Zibadi, S., et al. (2010). "T lymphocyte regulation of lysyl oxidase in diet-induced cardiac fibrosis." *Cardiovasc Toxicol* 10(3): 190-198.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

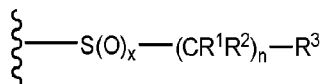


en el que:

5 X es S;

Y se selecciona del grupo que consiste en: N y CR; en el que R se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, -OR^{A1}, -NR^{A1}R^{B1}, -SR^{A1}, -CN, -NO₂, -NR^{A1}C(O)R^{B1}, -C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)OR^{B1}, -OC(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}SO₂R^{B1}, -SO₂NR^{A1}R^{B1}, -SO₂R^{A1}, -C(O)R^{A1}, -C(O)OR^{A1} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que los grupos C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo y C₃₋₆ cicloalquilo son ellos mismos opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: R^{A1}, halo, -OR^{A1}, =O, -NR^{A1}R^{B1}, -SR^{A1}, CN, -NO₂, -NR^{A1}C(O)R^{B1}, -C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)OR^{B1}, -OC(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}SO₂R^{B1}, -SO₂NR^{A1}R^{B1}, -SO₂R^{A1}, -C(O)R^{A1}, -C(O)OR^{A1} y C₃₋₆ cicloalquilo;

uno de W y Z es carbono y está unido al



residuo y el otro de W y Z se selecciona del grupo que consiste en: N y CR; en el que R se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -OR^{A1}, -NR^{A1}R^{B1}, -SR^{A1}, -CN, -NO₂, -NR^{A1}C(O)R^{B1}, -C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)OR^{B1}, -OC(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}SO₂R^{B1}, -SO₂NR^{A1}R^{B1}, -SO₂R^{A1}, -C(O)R^{A1}, -C(O)OR^{A1} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que los grupos C₃₋₆ cicloalquilo son ellos mismos opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: R^{A1}, halo, -OR^{A1}, =O, -NR^{A1}R^{B1}, -SR^{A1}, CN, -NO₂, -NR^{A1}C(O)R^{B1}, -C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)OR^{B1}, -OC(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}SO₂R^{B1}, -SO₂NR^{A1}R^{B1}, -SO₂R^{A1}, -C(O)R^{A1}, -C(O)OR^{A1} y C₃₋₆ cicloalquilo;

x es 1 o 2;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

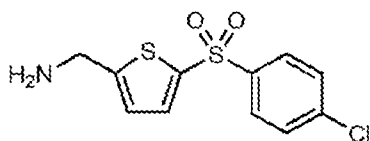
R¹ y R² se seleccionan independientemente en cada presencia de: H, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, -OR^{A1}, -NR^{A1}R^{B1}, -CN, -NO₂, -NR^{A1}C(O)R^{B1}, -C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}SO₂R^{B1}, -SO₂NR^{A1}R^{B1}, -SO₂R^{A1}, -C(O)R^{A1}, -C(O)OR^{A1} y C₃₋₆ cicloalquilo, o juntos R¹ y R² son =O, en el que los grupos C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo y C₃₋₆ cicloalquilo son ellos mismos opcionalmente sustituidos con R^{A1}, halo, -OR^{A1}, =O, -NR^{A1}R^{B1}, -SR^{A1}, -CN, -NO₂, -NR^{A1}C(O)R^{B1}, -C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)OR^{B1}, -OC(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}SO₂R^{B1}, -SO₂NR^{A1}R^{B1}, -SO₂R^{A1}, -C(O)R^{A1}, -C(O)OR^{A1} y C₃₋₆ cicloalquilo;

cuando n es 0, R³ es un sistema de anillo de 3 a 15 miembros opcionalmente sustituido, que incluye 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, en el que el sistema de anillos está conectado al resto del compuesto de Fórmula (I) a través de un átomo de carbono, y cuando n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6 R³ se selecciona del grupo que consiste en un sistema de anillo de 3 a 15 miembros opcionalmente sustituido, que incluye 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S, halo, -OR^{A1}, -NR^{A1}R^{B1}, -SR^{A1}, -CN, -NO₂, -NR^{A1}C(O)R^{B1}, -C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)OR^{B1}, -OC(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}SO₂R^{B1}, -SO₂NR^{A1}R^{B1}, -SO₂R^{A1}, -C(O)R^{A1} y -C(O)OR^{A1};

y

R^{A1} y R^{B1} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo y C₁₋₄ alquilo sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: -OR^{A5}, -NR^{A5}R^{B5}, -CN, -NO₂, -N₃, -NR^{A5}C(O)R^{B5}, -C(O)NR^{A5}R^{B5}, -NR^{A5}SO₂R^{B5}, -SO₂NR^{A5}R^{B5}, -SO₂R^{A5}, -C(O)R^{A5}, -C(O)OR^{A5} y C₃₋₆ cicloalquilo, en el que R^{A5} y R^{B5} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y C₁₋₄ alquilo; en el que en el grupo específico -NR^{A1}R^{B1}, R^{A1} y R^{B1} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo de 4 a 7 miembros; y en el que en el grupo específico -NR^{A5}R^{B5}, R^{A5} y R^{B5} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo de 4 a 7 miembros;

con la condición de que se excluya el siguiente compuesto:

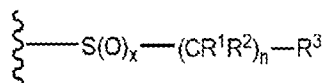


2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es CR.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R es H o halo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es N.

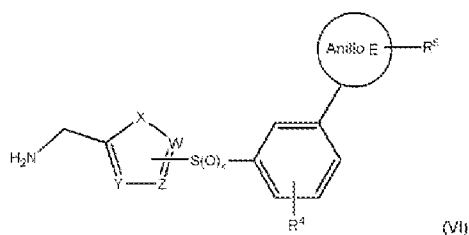
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que W es carbono y está unido al



residuo y Z es CR, adecuadamente donde R es H.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que x es 2 y/o en el que n es 0.

10 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene la estructura según la Fórmula (VI):



donde:

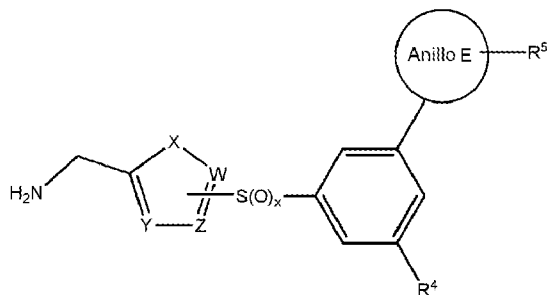
R⁴ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, halo, -OR^{A2}, -C(O)NR^{A2}R^{B2}, -SO₂R^{A2} y -C(O)OR^{A2};

15 en el que R^{A2} y R^{B2} se seleccionan independientemente en cada presencia del grupo que consiste en: H y C₁₋₄ alquilo, en el que el C₁₋₄ alquilo es opcionalmente sustituido con -OH; en el que en el grupo específico -NR^{A2}R^{B2}, R^{A2} y R^{B2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un sistema de anillo de 4 a 7 miembros;

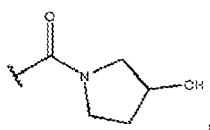
el "Anillo E" se selecciona del grupo que consiste en: fenilo, pirrolidinilo, pirazolilo y piridinilo;

20 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en: H, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alquilo sustituido con -O-C₁₋₄ alquilo.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R⁴ es meta- con el grupo -S(O)_x-:

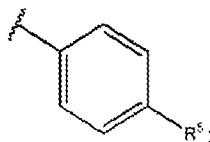


, y de manera adecuada en donde R⁴ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂CH₃, -OCH₃,

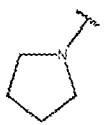


-SO₂Me, -C(O)NMe₂ y -C(O)OH.

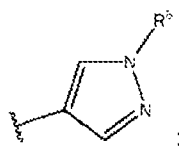
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8, en el que el Anillo E es fenilo, opcionalmente



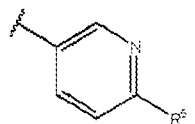
5 o donde el Anillo E es



o en el que el Anillo E es



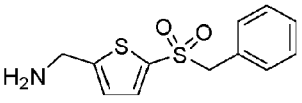
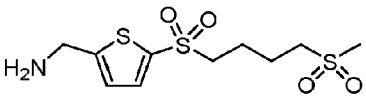
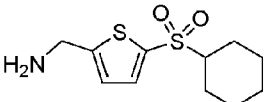
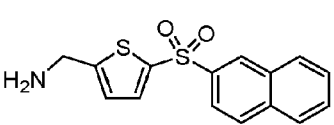
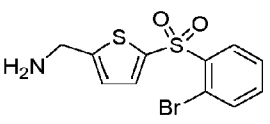
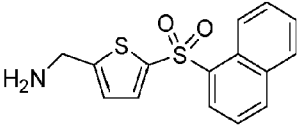
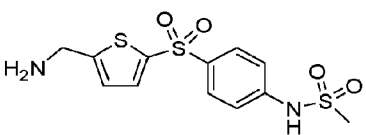
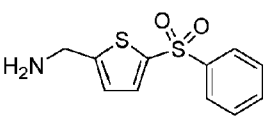
o en el que el Anillo E es

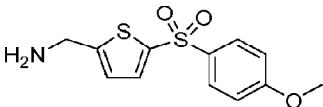
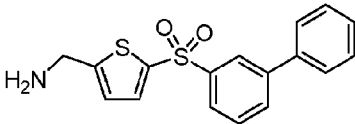
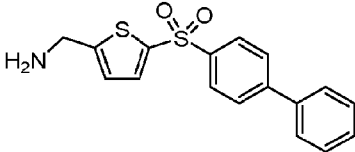
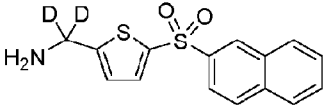
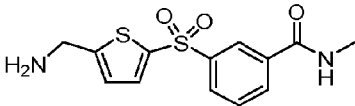
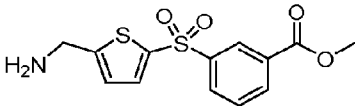
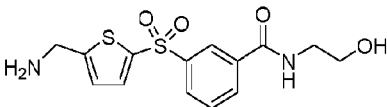
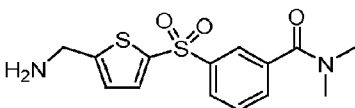
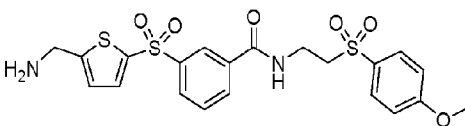


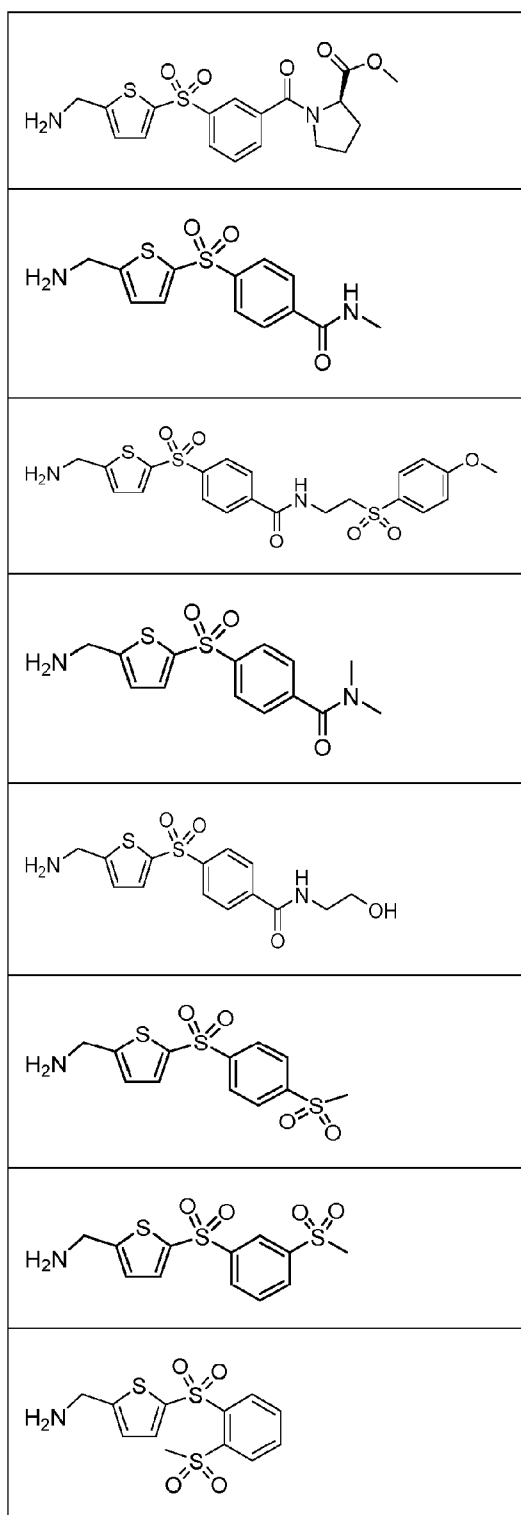
10

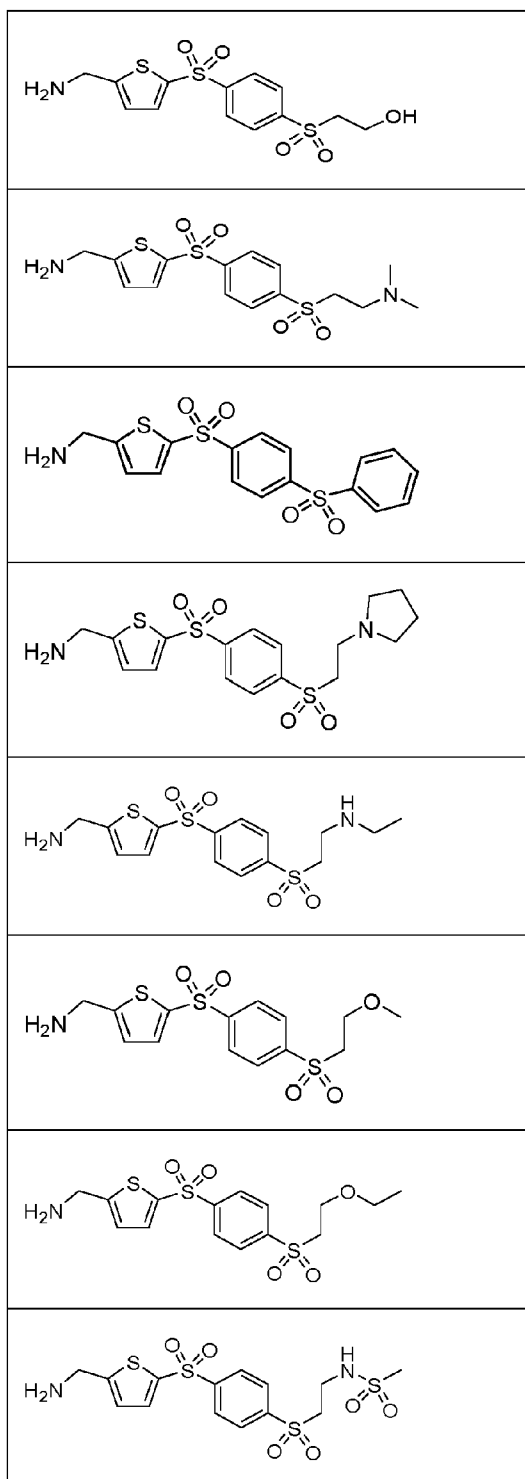
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que R⁵ se selecciona del grupo que consiste en: H, -CH₃ y -CH₂OCH₃.

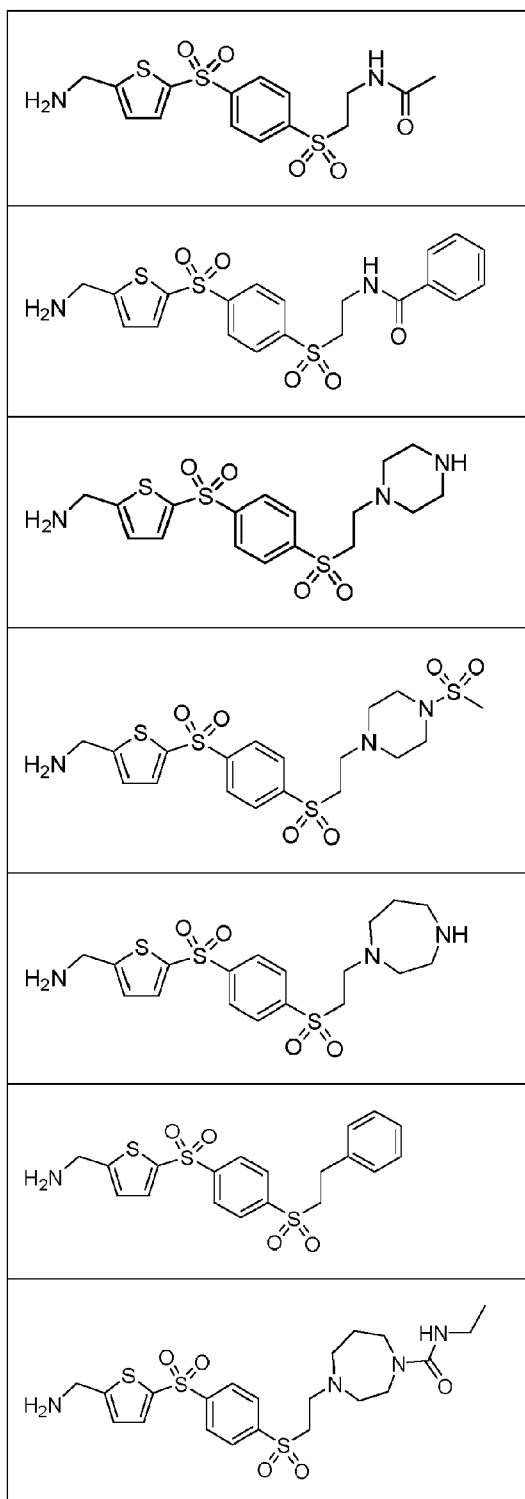
11. Un compuesto seleccionado del siguiente grupo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

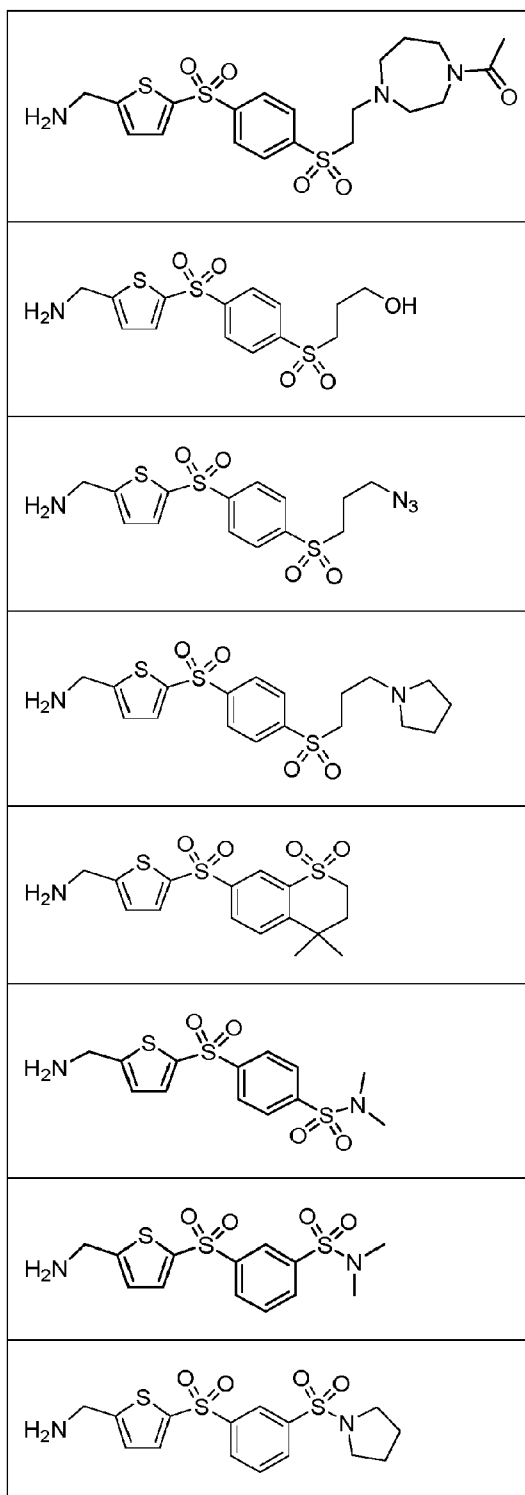









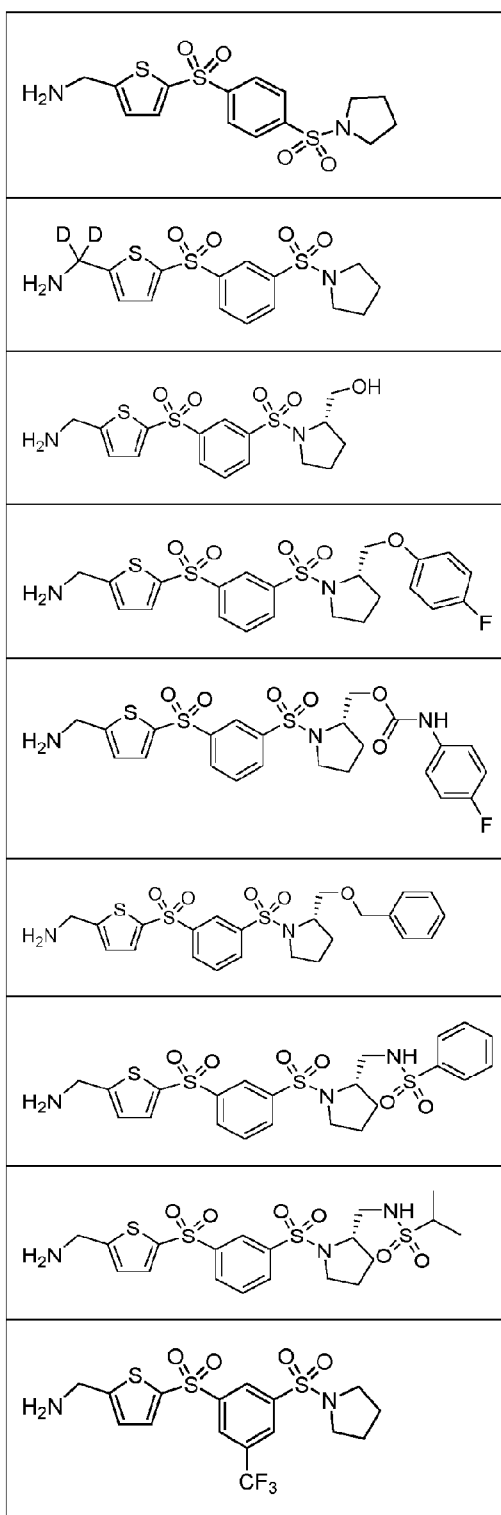
 <chem>COc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccsc2</chem>
 <chem>c1ccc(cc1)Cc2ccc(cc2)S(=O)(=O)Nc3ccsc3</chem>
 <chem>c1ccc(cc1)Cc2ccc(cc2)S(=O)(=O)Nc3ccsc3</chem>
 <chem>c1ccc2cc(ccc2c1)S(=O)(=O)Nc3ccsc3</chem>
 <chem>CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccsc2</chem>
 <chem>COC(=O)c1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccsc2</chem>
 <chem>OCCNC(=O)c1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccsc2</chem>
 <chem>CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccsc2</chem>
 <chem>COc1ccc(cc1)S(=O)(=O)CCNC(=O)c2ccc(cc2)S(=O)(=O)Nc3ccsc3</chem>

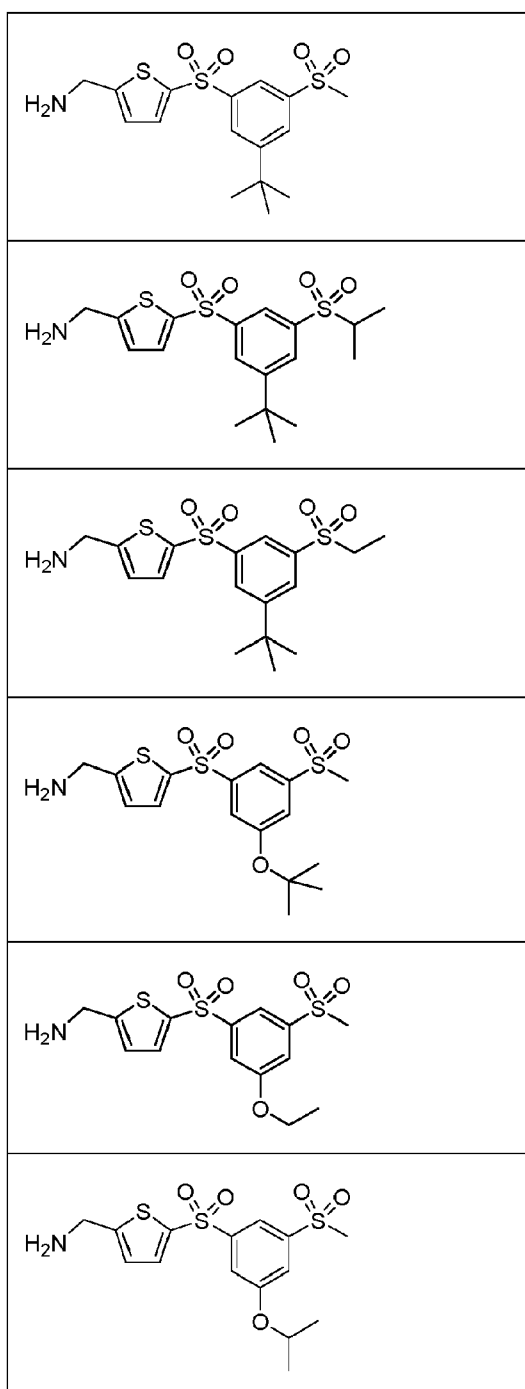


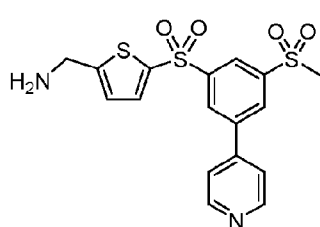
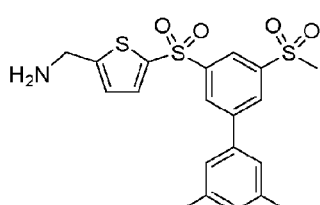
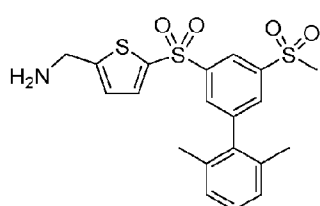
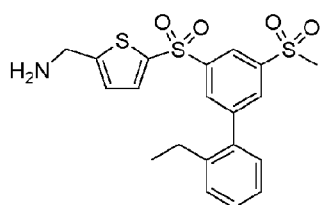
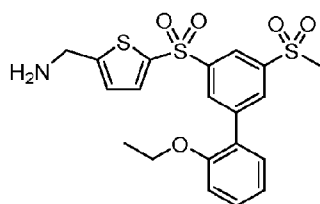
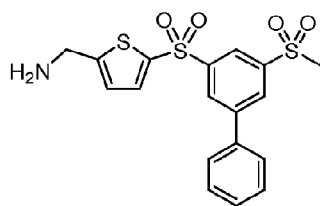


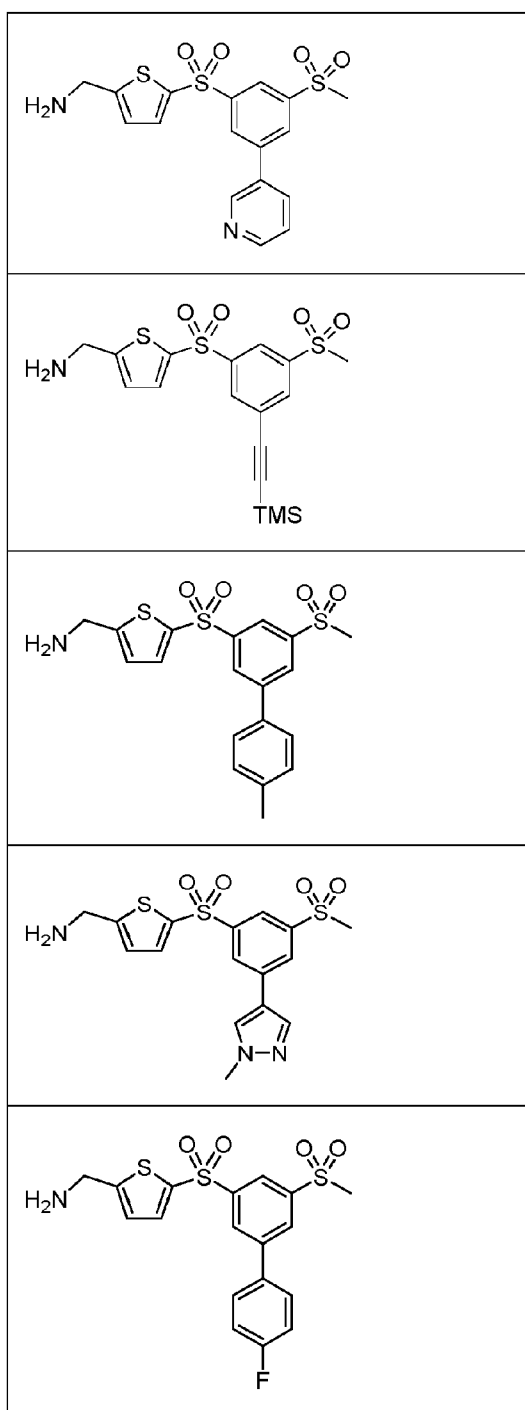


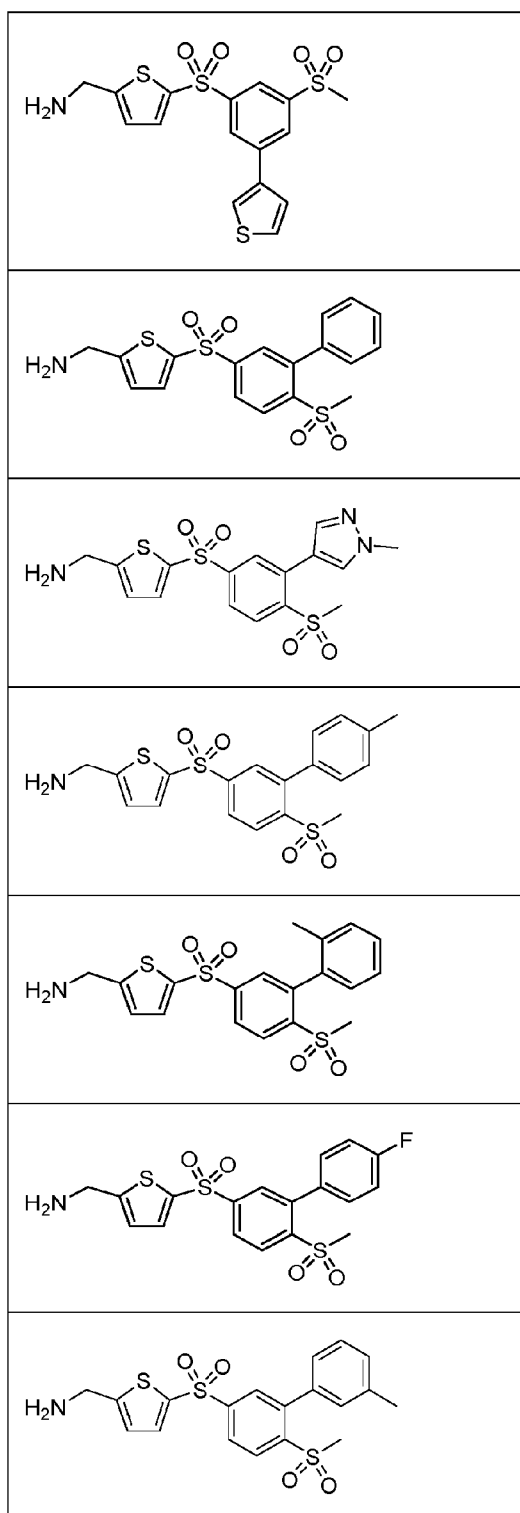


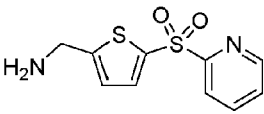
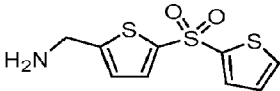
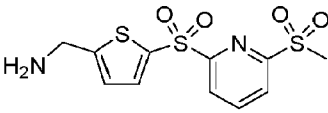
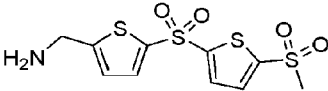
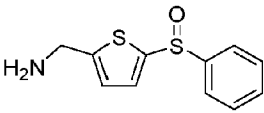
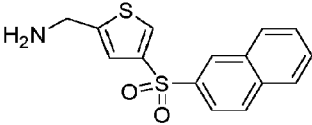
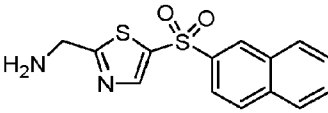
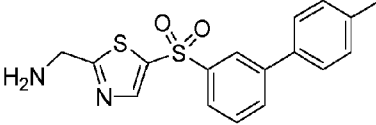
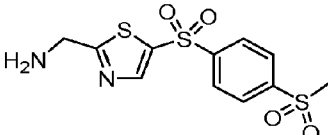


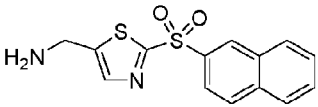
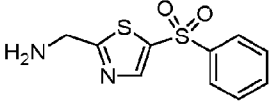
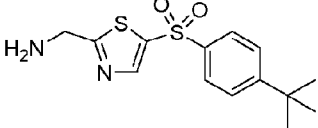
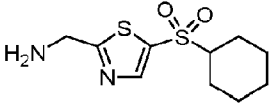
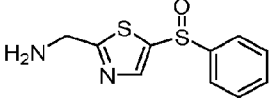
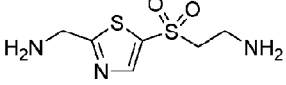
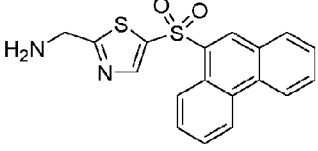
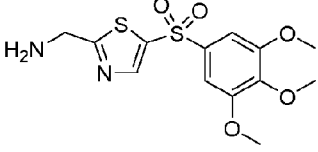
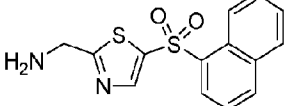


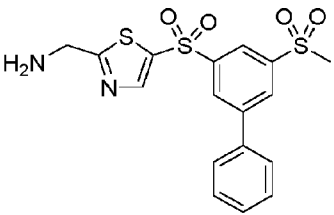
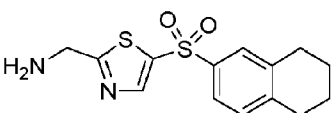
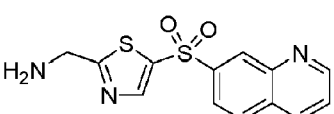
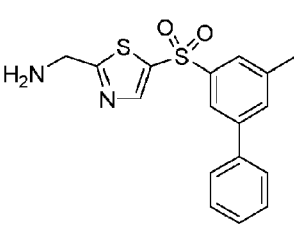
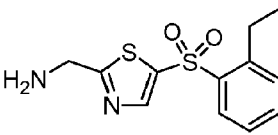
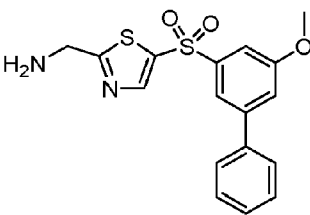
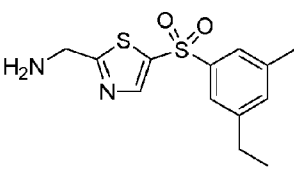


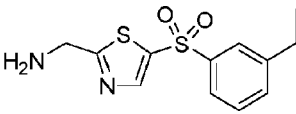
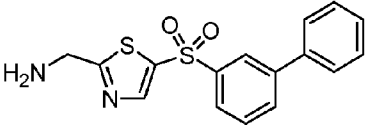
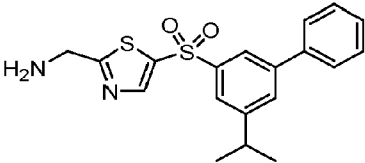
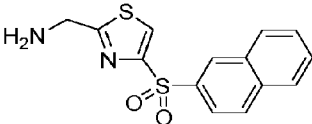
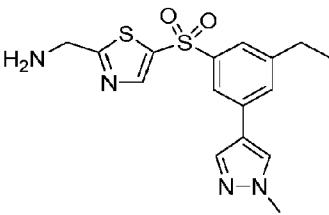
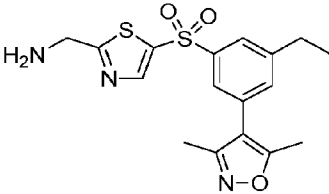
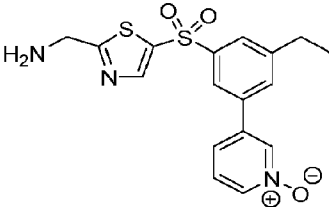


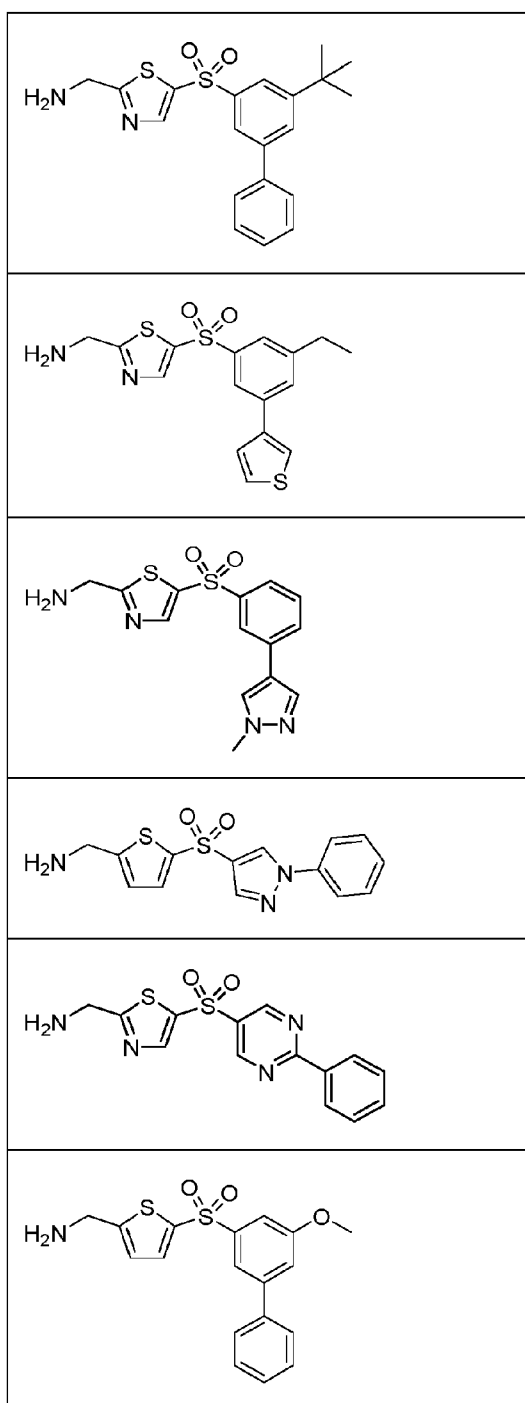


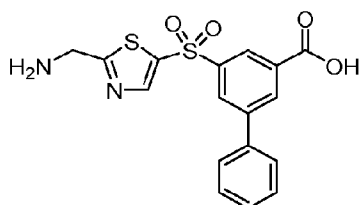
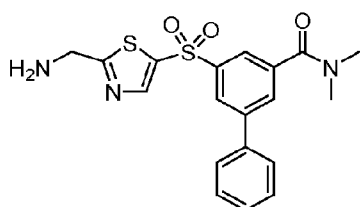
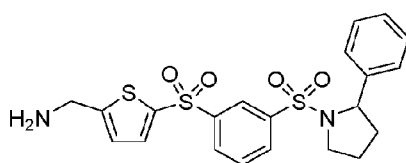
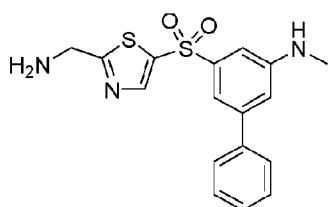
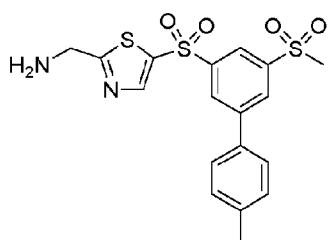
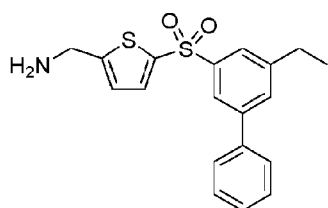










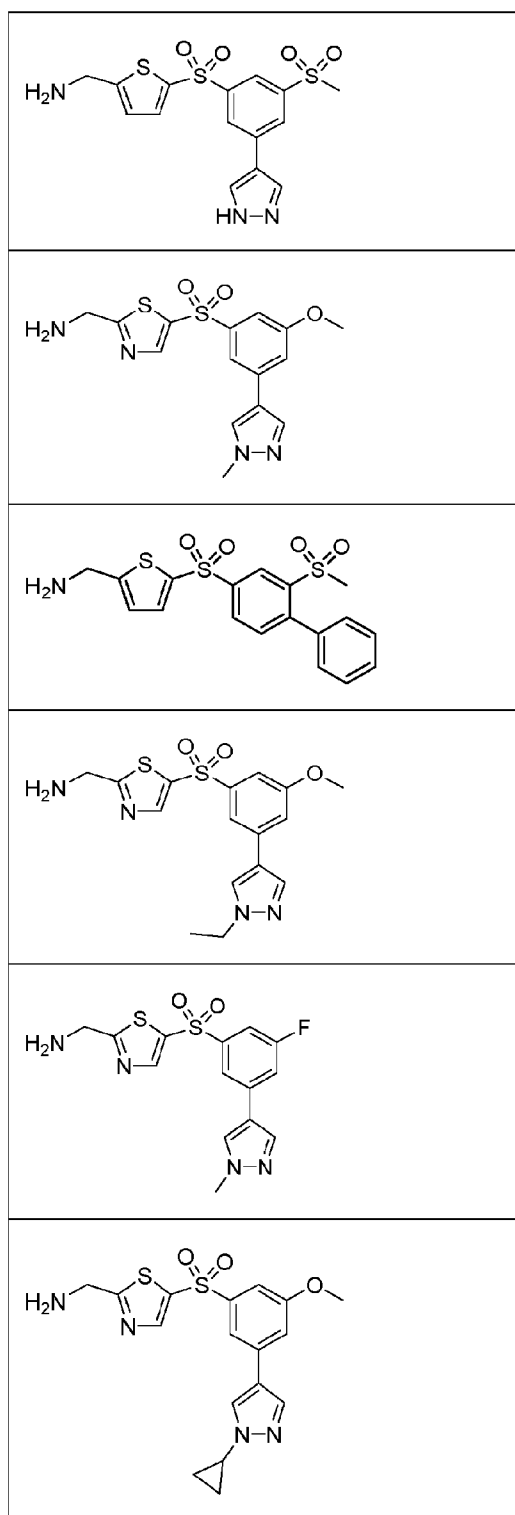










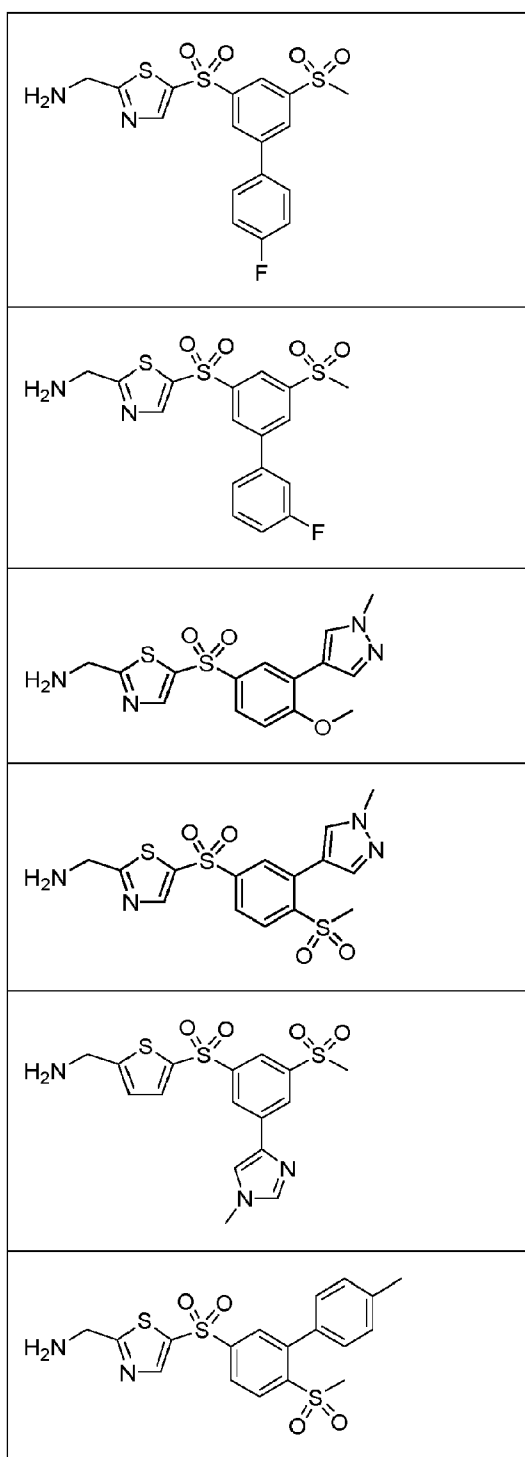








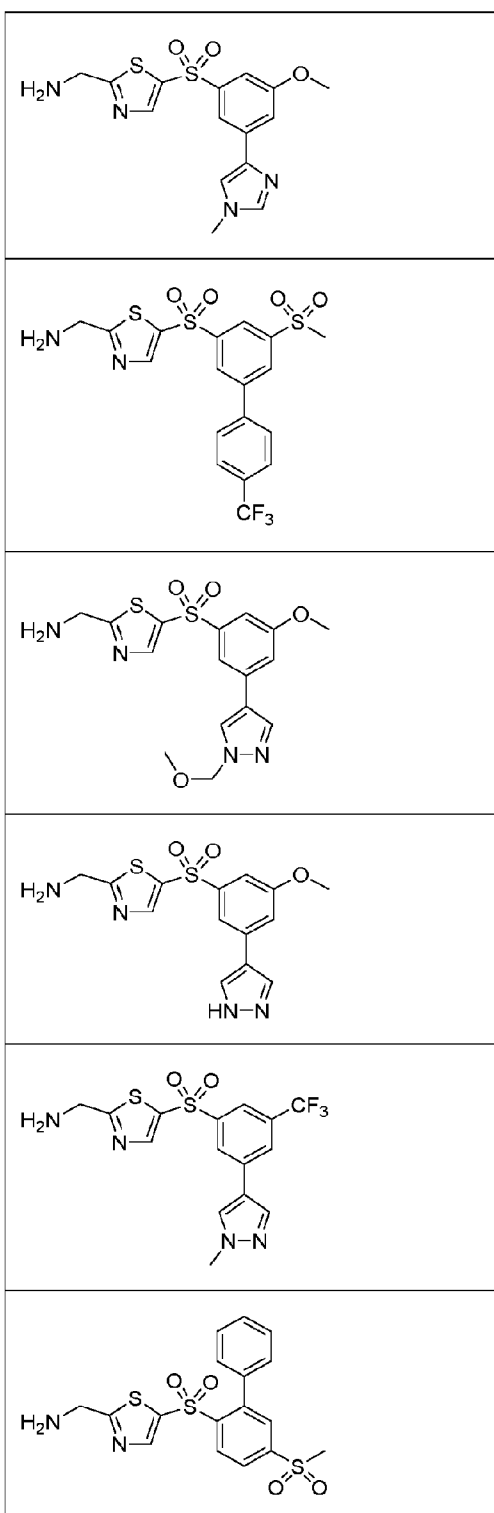








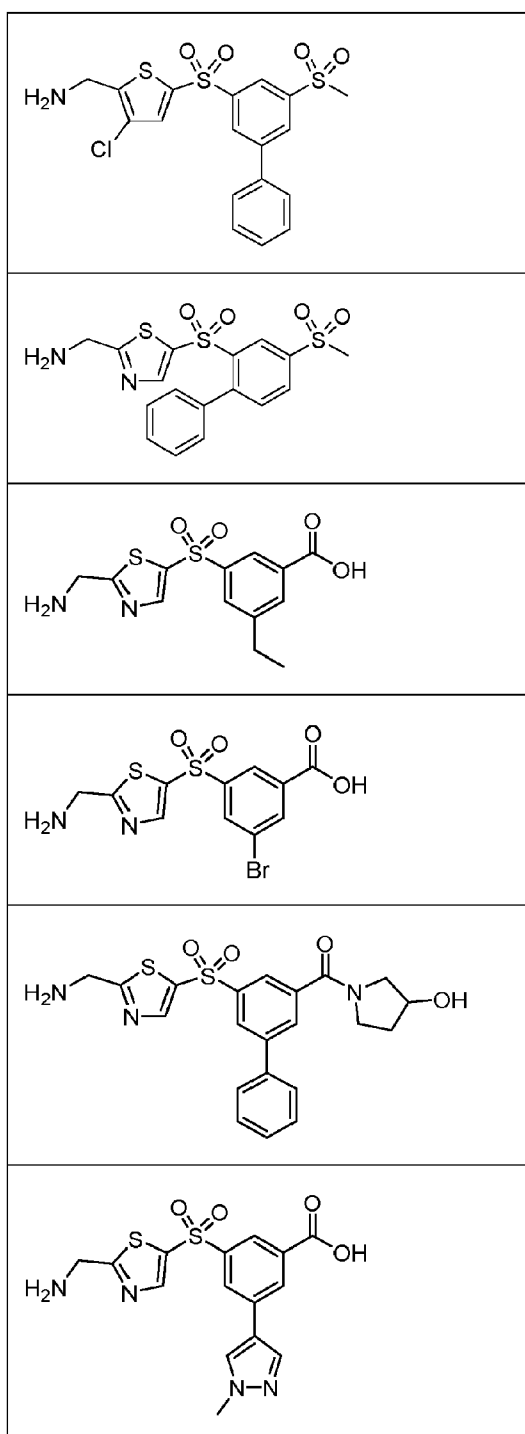


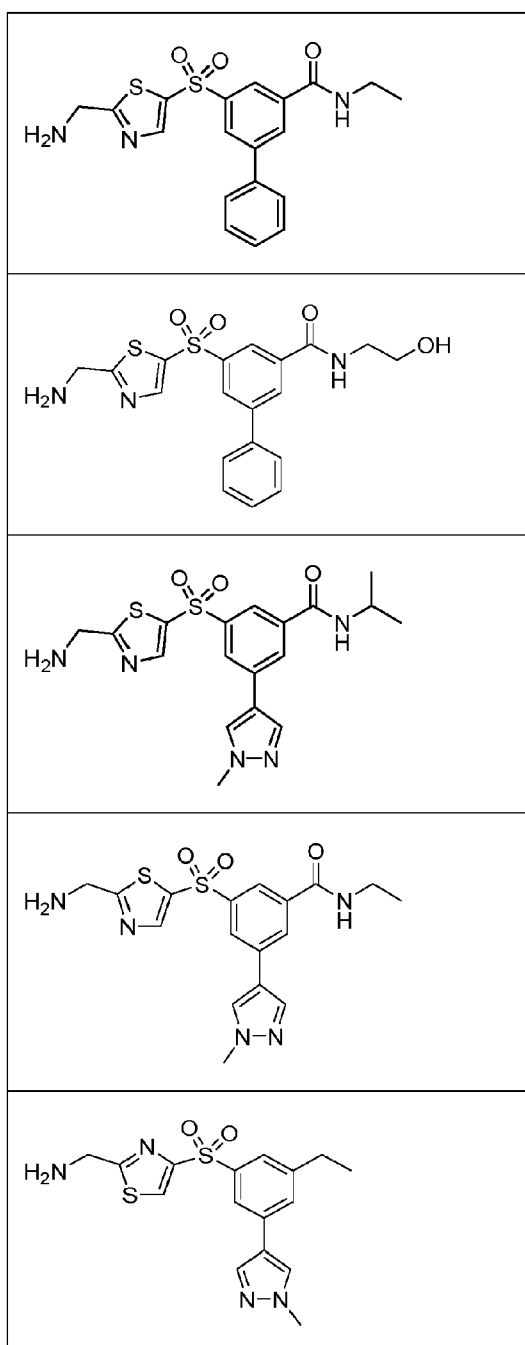


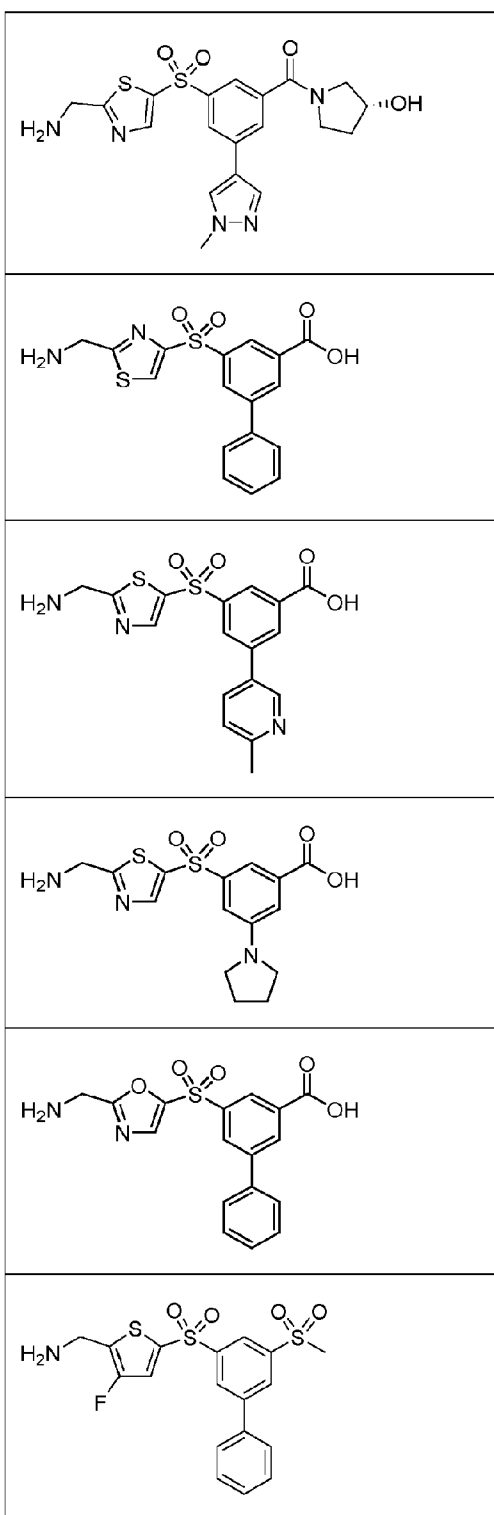


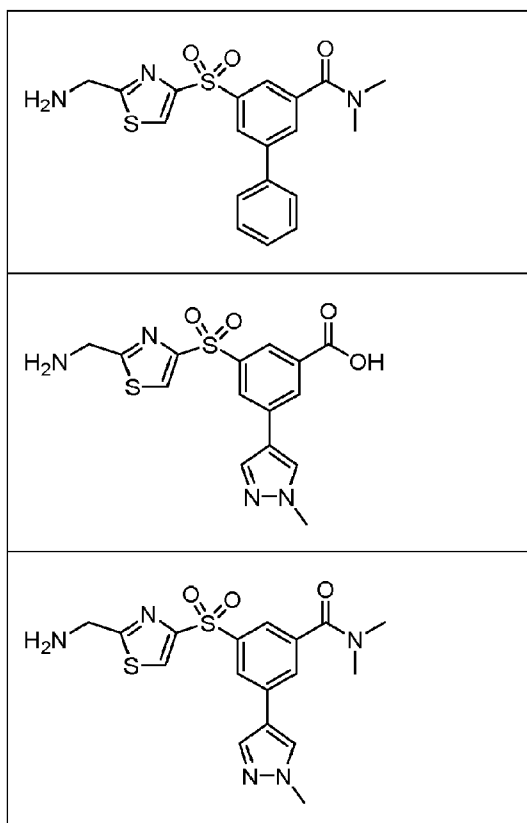




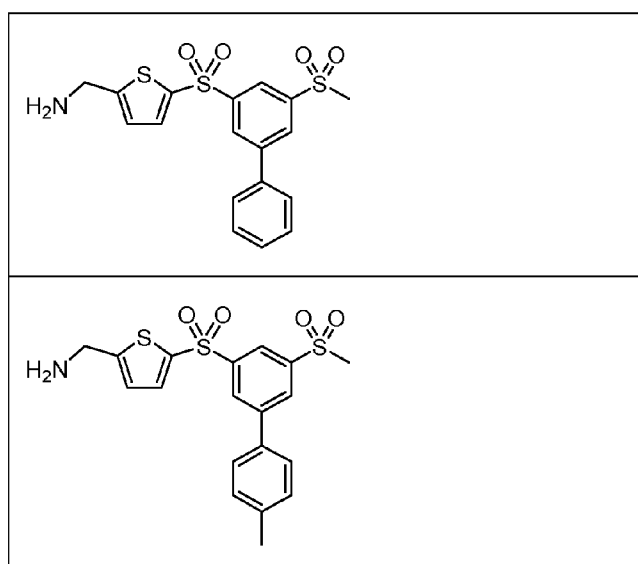


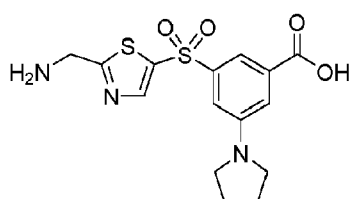
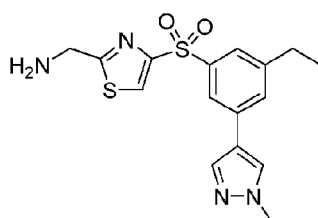
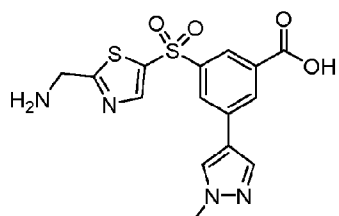
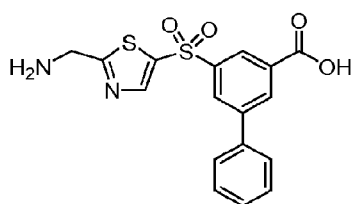
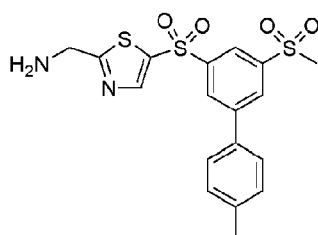
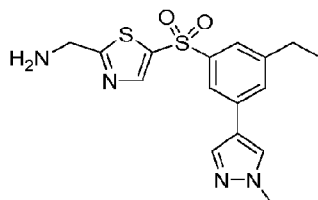
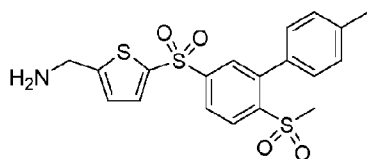






12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:





13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como medicamento.
14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección médica mediada por lisil oxidasa (LOX).
- 5 15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno fibrótico.
16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el trastorno fibrótico se selecciona de:
- 10 (i) una afección fibrótica que afecta a los pulmones, por ejemplo fibrosis pulmonar secundaria a fibrosis quística; fibrosis pulmonar idiopática; fibrosis masiva progresiva de los trabajadores del carbón; alveolitis fibrosante criptogénica, neumonía intersticial fibrosante crónica, enfermedad pulmonar intersticial (ILD), enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa (DPLD), enfisema y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) o asma crónica; o
- 15 (ii) una afección fibrótica que afecta al hígado, por ejemplo cirrosis, y afecciones asociadas tales como hepatitis viral B o C crónica, enfermedad de Wilson, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis alcohólica (ASH), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), cirrosis biliar primaria (PBC), cirrosis biliar o hepatitis autoinmune; o
- 20 (iii) una afección fibrótica que afecta a los riñones, por ejemplo nefropatía diabética, reflujo vesicoureteral, fibrosis renal tubulointersticial; glomerulonefritis o nefritis glomerular, incluyendo glomeruloesclerosis focal segmentaria y glomerulonefritis membranosa o nefritis glomerular mesangiocapilar; o
- 25 (iv) una afección fibrótica que afecta al corazón o al sistema vascular, por ejemplo fibrosis endomiocárdica; viejo infarto de miocardio; fibrosis auricular; insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía, enfermedad cardíaca hipertensiva (HHD), hipertensión (por ejemplo, hipertensión pulmonar) y fibrosis asociada con hipertensión, aterosclerosis, reestenosis (por ejemplo, lesiones coronarias, carótidas y cerebrales) y enfermedad cardíaca asociada con eventos isquémicos cardíacos; o
- (v) una afección fibrótica que afecta al mediastino, por ejemplo fibrosis mediastínica; o
- (vi) una afección fibrótica que afecta al hueso, por ejemplo mielofibrosis, incluyendo mielofibrosis primaria, mielofibrosis post policitemia vera o mielofibrosis post trombocitemia esencial; o
- (vii) una afección fibrótica que afecta al retroperitoneo, por ejemplo piel con fibrosis retroperitoneal; o
- 30 (viii) una afección fibrótica que afecta a la piel, por ejemplo fibrosis sistémica nefrogénica, formación de queloides y cicatrices, esclerosis sistémica o esclerodermia; o
- (ix) una afección fibrótica que afecta al tracto GI, por ejemplo un trastorno intestinal fibrótico, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn; o
- (x) una afección fibrótica que afecta al tejido conectivo, por ejemplo artrofibrosis; o capsulitis; o
- 35 (xi) una afección fibrótica que afecta al ojo, por ejemplo fibrosis ocular después de una cirugía o glaucoma con síndrome de pseudoexfoliación.
17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.
18. El compuesto para uso de la reivindicación 17, en el que la enfermedad proliferativa es cáncer.
- 40 19. El compuesto para uso de la reivindicación 18, en el que el cáncer se selecciona entre cáncer de páncreas, colorrectal, de mama y de pulmón.
20. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del cáncer, en el que el compuesto se usa simultáneamente, secuencialmente o por separado con radioterapia.
- 45 21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en el tratamiento o prevención de un cáncer asociado con la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).
22. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de páncreas, carcinoma de células escamosas, cáncer de piel, tiroides, colorrectal, próstata, riñón, mama, cánceres de cabeza y cuello,
- 50

glioma, mesotelioma, carcinomas epidérmicos, cánceres de ovario, cuello uterino, vejiga y esófago y un cáncer biliar tal como colangiocarcinoma.

FIGURA 1

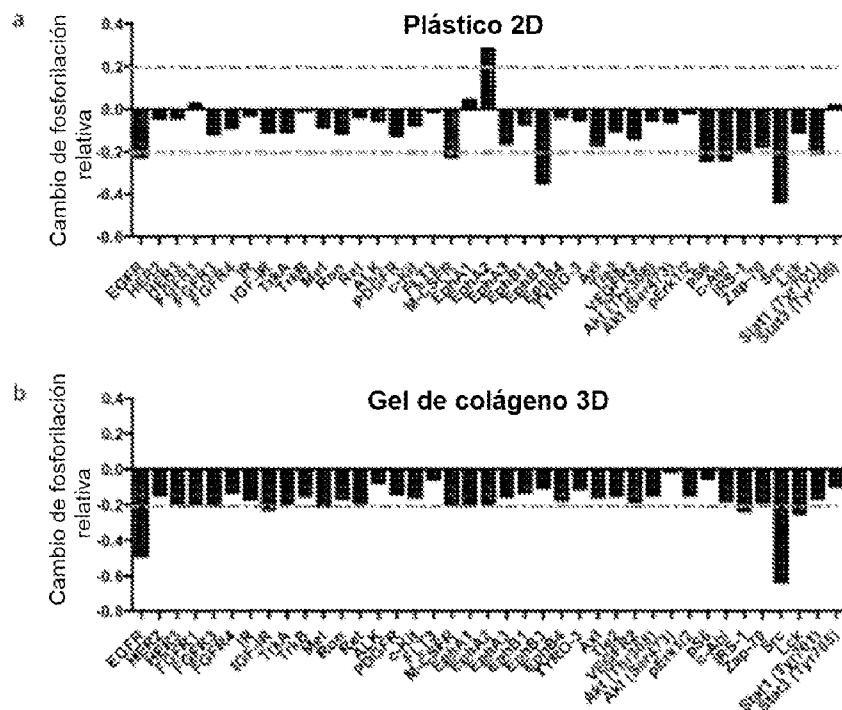


FIGURA 2

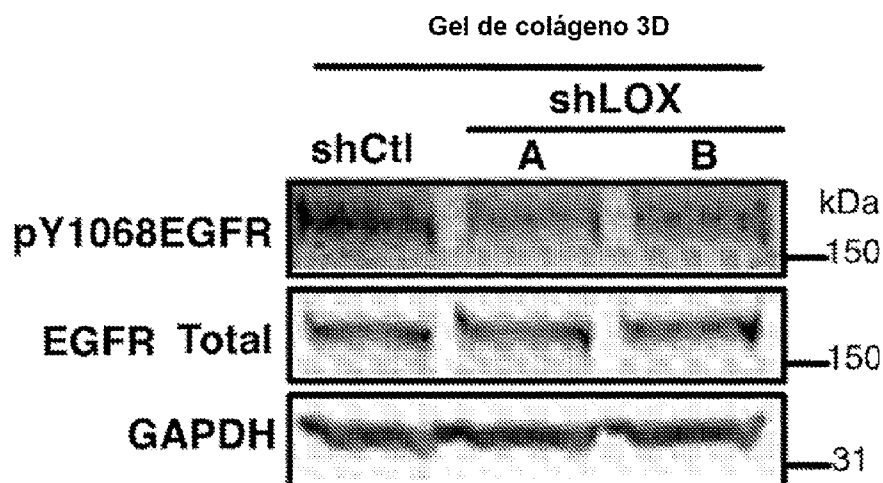


FIGURA 3

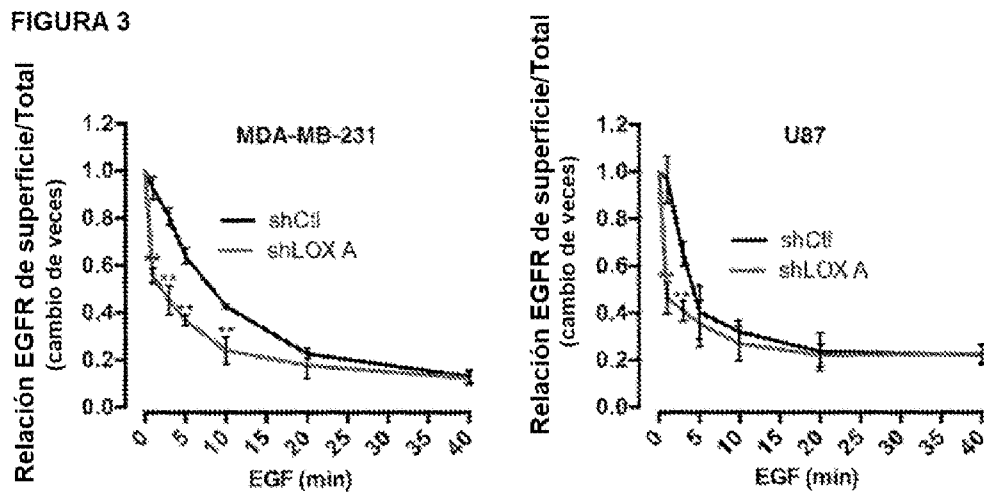


FIGURA 4

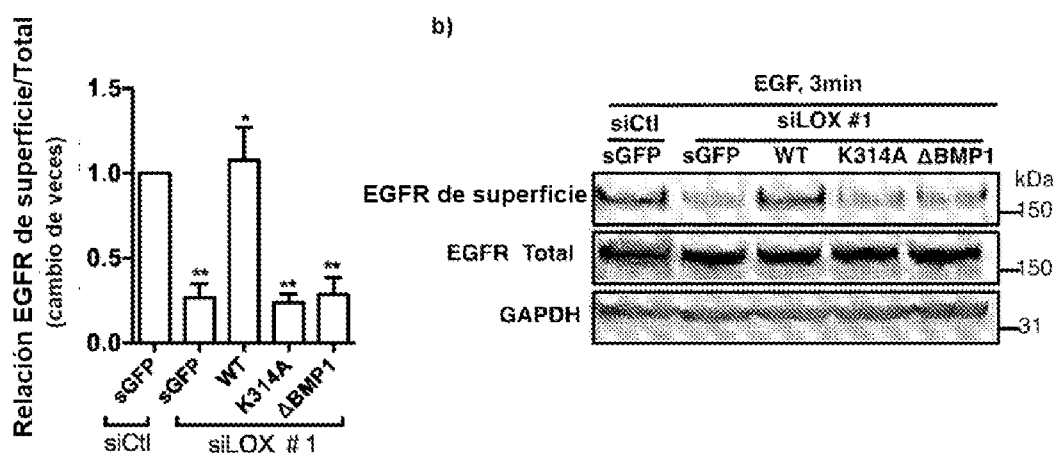


FIGURA 5

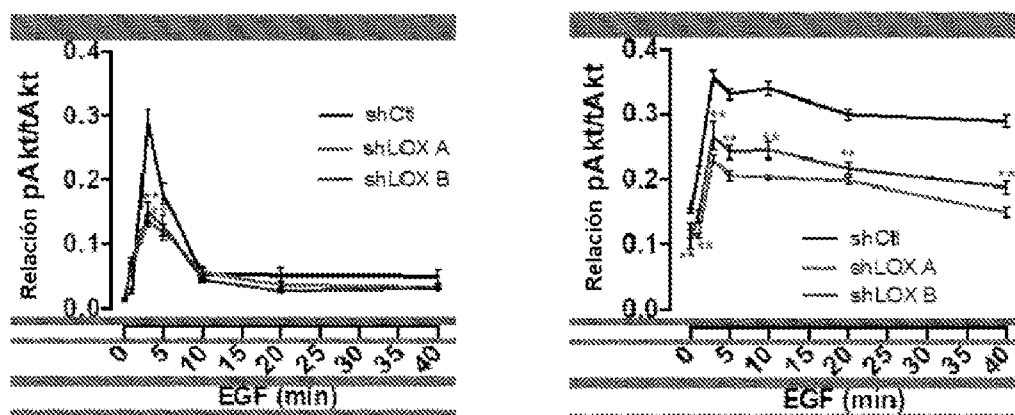


FIGURA 6

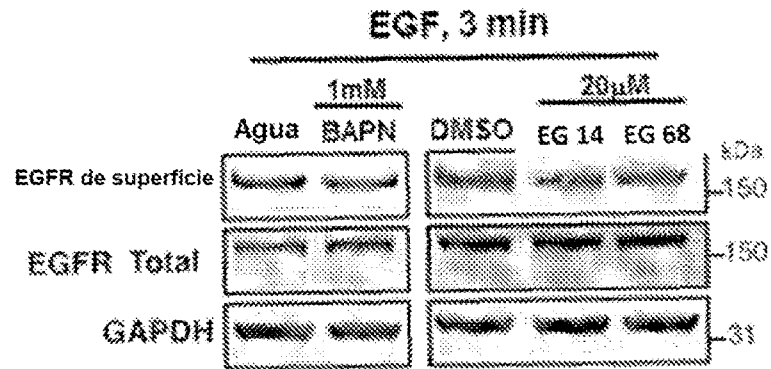


FIGURA 7

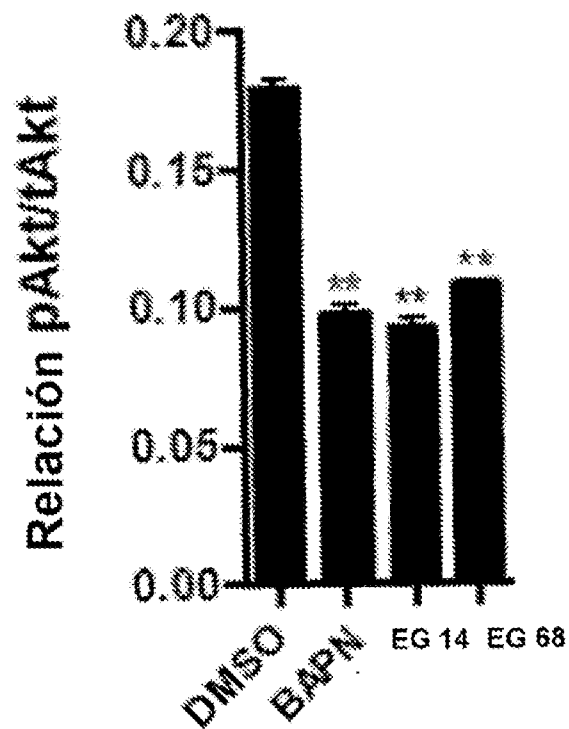


FIGURA 8

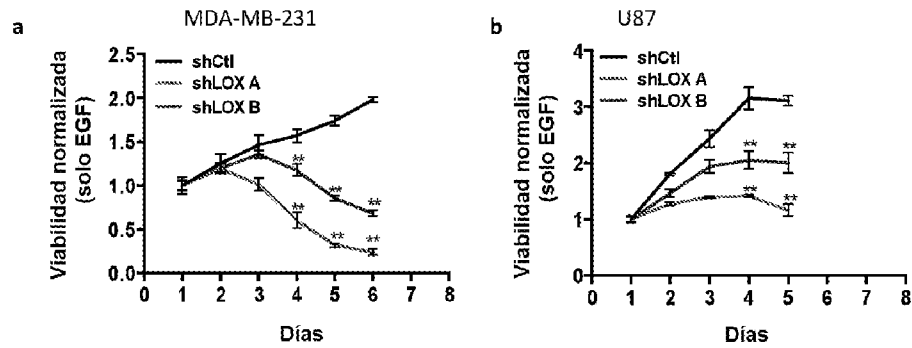


FIGURA 9

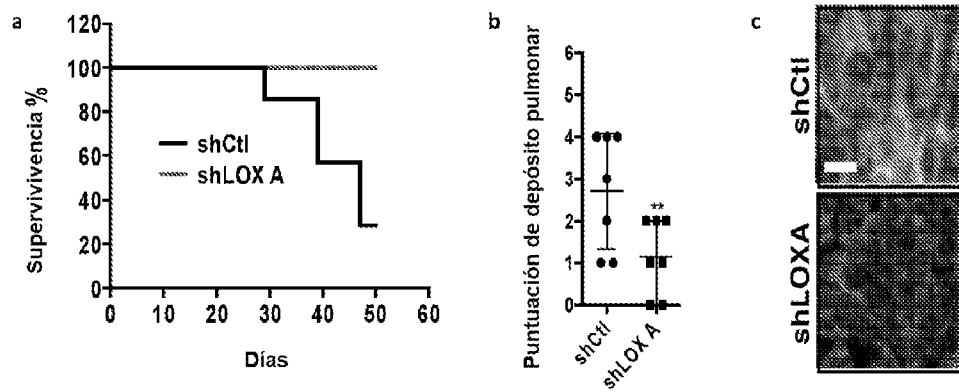


FIGURA 10

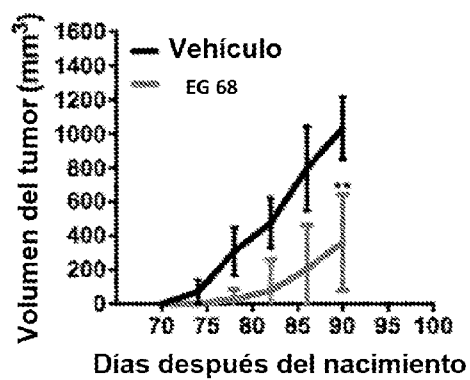


FIGURA 11

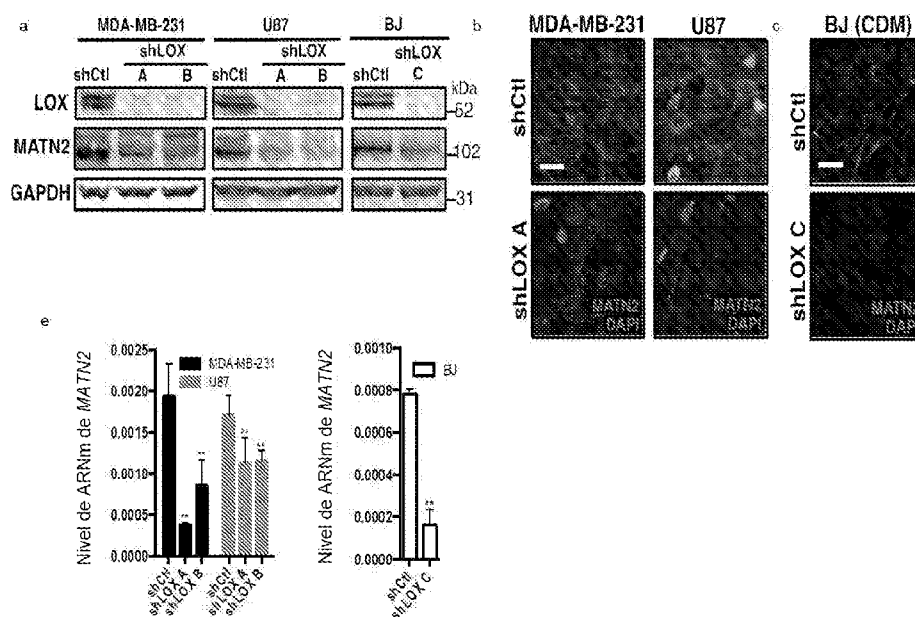


FIGURA 12

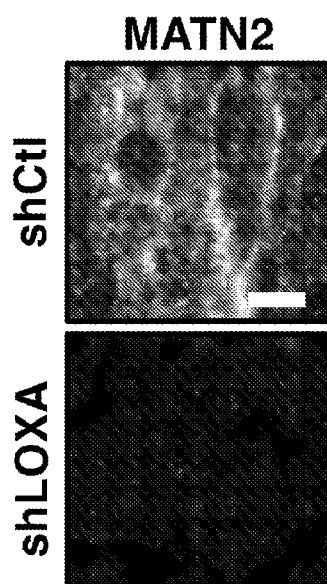


FIGURA 13

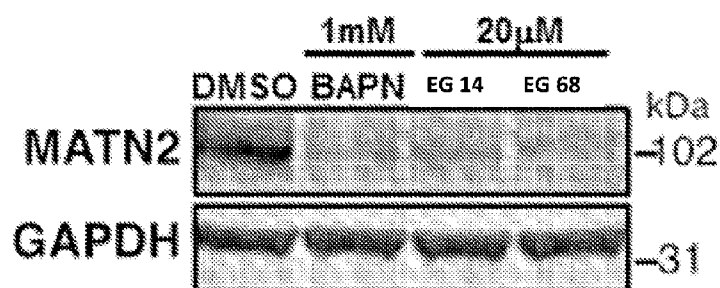


FIGURA 14

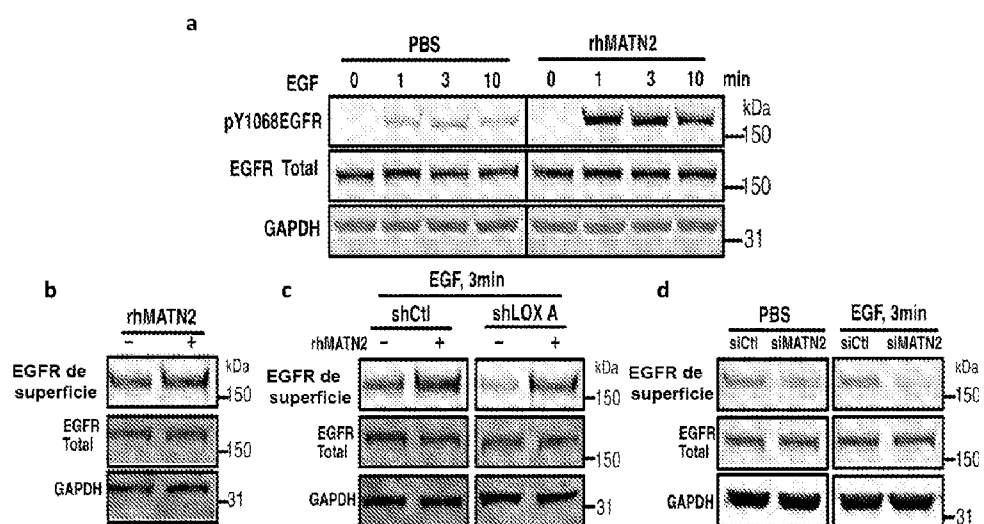
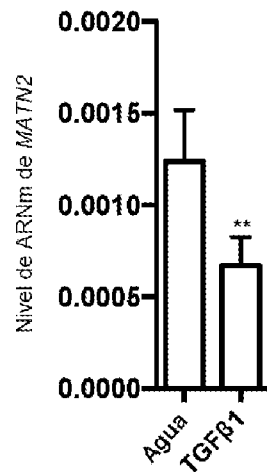
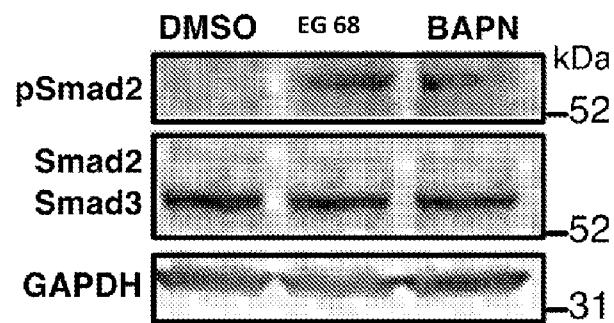


FIGURA 15

A



B



C

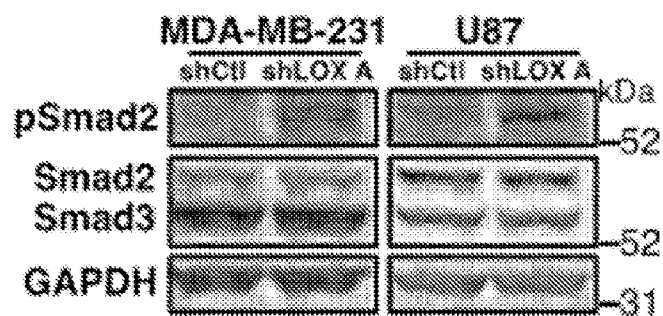


FIGURA 16

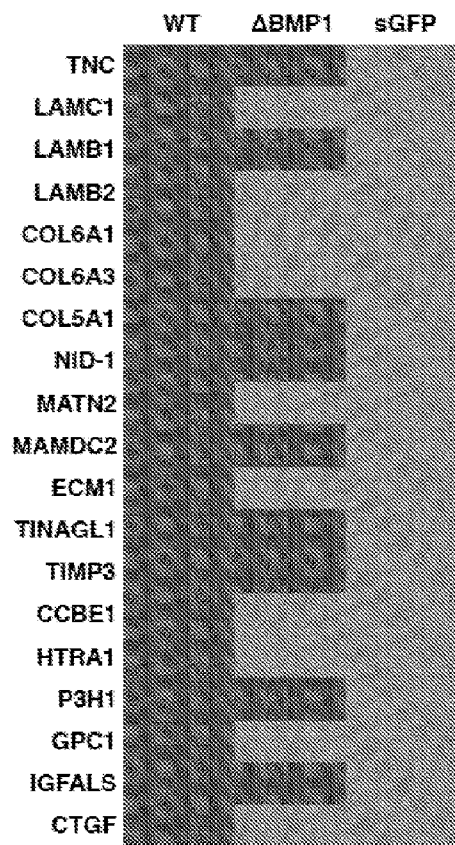


FIGURA 17

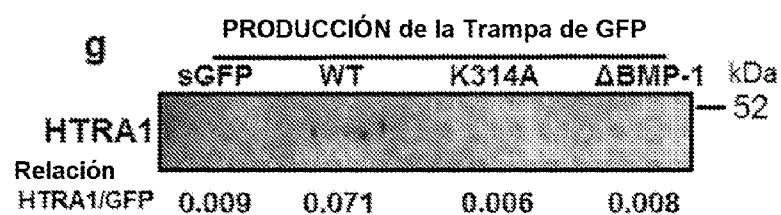


FIGURA 18

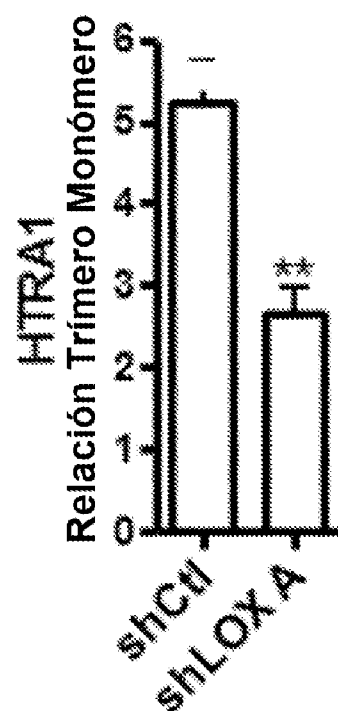


FIGURA 19

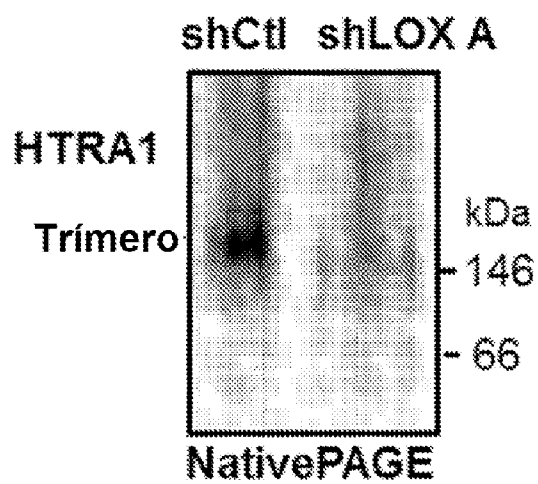


FIGURA 20

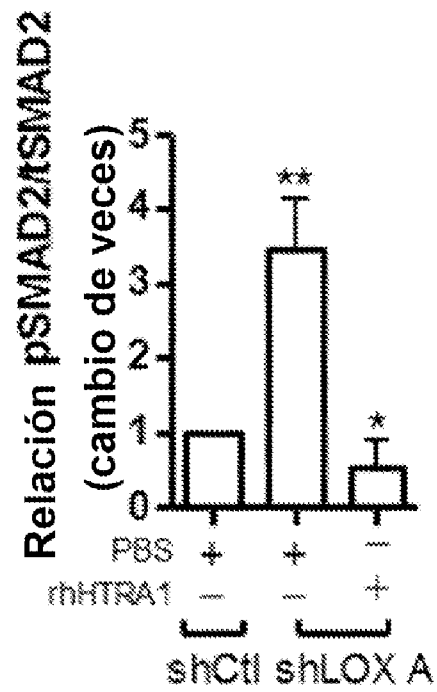


FIGURA 21

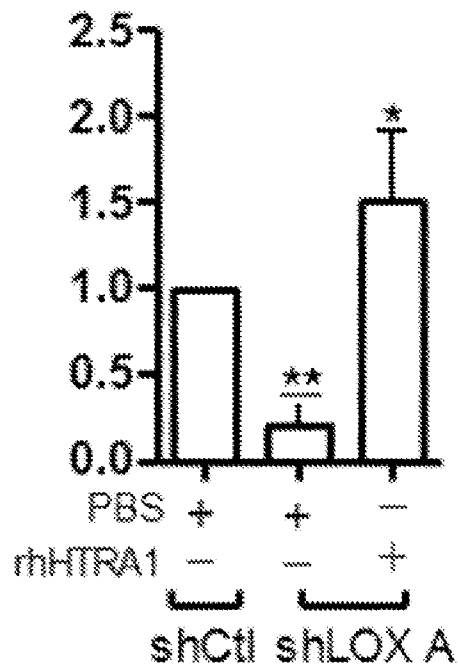


FIGURA 22

