

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 006 445**

51 Int. Cl.:

A61K 31/427 (2006.01) **C07D 491/056** (2006.01)
A61K 31/4741 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5355 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.10.2018 PCT/US2018/056379**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.04.2019 WO19079519**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2018 E 18868049 (0)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2024 EP 3697783**

54 Título: **Composiciones antivirales de amplio espectro y métodos**

30 Prioridad:

18.10.2017 US 201762574067 P

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

18.03.2025

73 Titular/es:

**EVRY'S BIO, LLC (100.00%)
 Pennsylvania Biotechnology Center3805 Old
 Easton Road
 Doylestown, PA 18902, US**

72 Inventor/es:

**REMISZEWSKI, STACY;
 CHIANG, LILLIAN W.;
 MURPHY, EAIN ANTHONY;
 KAYSER, FRANK;
 SUN, QUN y
 FINK, SARAH JOCELYN**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 3 006 445 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

Composiciones antivirales de amplio espectro y métodos

5 Campo técnico

Este documento se refiere a compuestos útiles para prevenir, tratar o mejorar la infección viral.

Antecedentes

10

De acuerdo con la División de enfermedades virales del Instituto de investigación Walter Reed del ejército, las infecciones respiratorias no provocadas por adenovirus "causan entre el 25-30 % de las hospitalizaciones por enfermedades infecciosas en el ejército, siendo superadas solamente por las lesiones como causa de DNBI [enfermedades y lesiones no causadas por combate] entre las fuerzas desplegadas".

15

La influenza A es un claro ejemplo de ello. Esta contribuye considerablemente a la carga de enfermedades militares y también infecta a una porción significativa de la población civil de Estados Unidos cada año, causando enfermedades respiratorias con morbilidad grave y mortalidad. Cada año, entre el 5-20 % de la población de los Estados Unidos se infecta con influenza estacional, lo que provoca >200 000 hospitalizaciones y ~24 000 muertes. Además, la aparición inevitable de un virus de influenza A pandémica letal plantea una grave amenaza y los informes recientes de manipulación genética ilustran el potencial de la influenza A como vehículo para la guerra biológica. Las vacunas actuales contra la influenza no son una solución; su eficacia ha oscilado entre el 10-60 % a través de los últimos 12 años. Las terapias antivirales de acción directa que se comercializan para la influenza incluyen inhibidores de la neuraminidasa viral (NA) y bloqueadores del canal M2. Se están evaluando fármacos anti-influenza adicionales en ensayos clínicos, que incluye un agente antiprotozoario reutilizado que bloquea la maduración de la hemaglutinina viral mediante la alteración de su glicosilación a través de un mecanismo desconocido. Los fármacos actuales sufren una rápida aparición de resistencia, porque interactúan directamente con las proteínas virales (antivirales de acción directa, AAD). La replicación del genoma del ARN viral es muy propensa a errores y esta alta tasa de mutación (deriva genética), junto con el reordenamiento del genoma viral segmentado (cambio genético), conduce a la rápida evolución de aislamientos resistentes a los fármacos que pueden ser tan infecciosos como sus contrapartes de tipo salvaje. Como resultado, existe una necesidad médica significativa insatisfecha de nuevas estrategias terapéuticas que superen las limitaciones de los fármacos existentes. Los antivirales dirigidos a una amplia gama de subtipos de influenza, al tiempo que minimizan la aparición de virus resistentes a los fármacos, representan una necesidad de salud pública importante insatisfecha.

20

25

30

35

40

45

Pero la necesidad de nuevas terapias para tratar los patógenos respiratorios se extiende mucho más allá de la influenza. No hay fármacos disponibles para tratar los coronavirus, tales como el MERS y el SARS, los virus de la parainfluenza o los adenovirus; y las infecciones por RSV se tratan con ribavirina, que es marginalmente efectiva (también hay disponible un anticuerpo específico contra el virus, pero solo para uso profiláctico). Además, múltiples patógenos respiratorios presentan síntomas similares, conocidos como enfermedad similar a la influenza, por lo que un único fármaco de amplio espectro con eficacia contra una variedad de patógenos diferentes sería de gran utilidad. Es necesario desarrollar un único fármaco efectivo contra un amplio espectro de virus que pueden causar infecciones respiratorias - no sólo la influenza, sino también los coronavirus, el RSV, el virus de la parainfluenza, el citomegalovirus humano (HCMV) y el adenovirus.

50

55

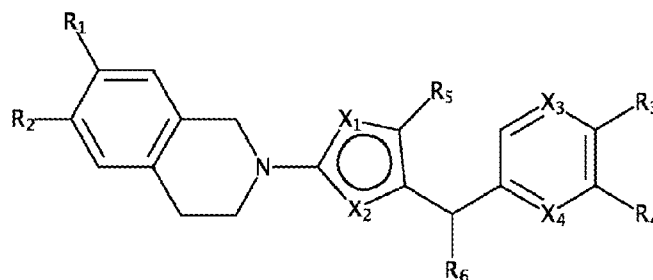
60

El citomegalovirus humano (HCMV) es la causa principal de defectos de nacimiento e infecciones oportunistas en individuos inmunodeprimidos y un posible cofactor en ciertos tipos de cáncer. Los pacientes trasplantados de órganos bajo terapia inmunosupresora tienen un alto riesgo de contraer infecciones virales; la activación de un virus latente, así como también las infecciones primarias adquiridas en el donante o en la comunidad, pueden causar complicaciones importantes, que incluyen el rechazo del injerto, morbilidad y mortalidad. Los herpesvirus (por ejemplo, HCMV, HSV-1), los poliomavirus (por ejemplo, BKV y JCV), los virus de la hepatitis (HBV y HCV) y los virus respiratorios (por ejemplo, influenza A, adenovirus) son las 4 clases virales principales que infectan a estos pacientes. El citomegalovirus (HCMV) es el patógeno postrasplante más frecuente; el HCMV puede infectar la mayoría de los órganos y, a pesar de la disponibilidad de antivirales contra el HCMV, tales como el ganciclovir, los efectos secundarios nefrotóxicos y el aumento de las tasas de resistencia a los fármacos reducen significativamente la supervivencia del injerto y del paciente. Además, la modulación inmunitaria mediada por el HCMV puede reactivar distintos virus latentes transportados por la mayoría de los adultos. FORGE Life Science, LLC ha descrito anteriormente compuestos que contienen tiazol que son activos contra la replicación de HCMV en solicitudes de patente publicadas, documentos WO 2016/077232 y WO 2016/077240.

Otros antecedentes en la técnica incluyen los documentos WO 2016/107832 y WO 2016/177655.

65 Resumen

La invención proporciona compuestos que tienen la estructura de Fórmula I:



Fórmula I

en donde:

uno de X1 y X2 es N y el otro es S;

X3 y X4 se seleccionan independientemente de C y N; y cuando X3 es C está opcionalmente sustituido con metilo, etilo, propilo, i-propilo o n-propilo;

uno de R1 y R2 es H y el otro es un arilo o cicloalquilo de 5 o 6 miembros con 0 a 3 heteroátomos en el anillo que se seleccionan independientemente de N y O y sustituidos con 0 a 3 grupos que se seleccionan independientemente de:

=O, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o NR7R8, alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR7R8 o -OR12, y cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con -R12, -OR12 o -NR7R8,

o R1 y R2 juntos forman un arilo o cicloalquilo de 5 o 6 miembros con 0 a 3 heteroátomos en el anillo que se seleccionan independientemente de N y O y sustituidos con 0 a 3 grupos que se seleccionan independientemente de:

=O, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o NR7R8, alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR7R8 o -OR12, y cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con -R12, -OR12 o -NR7R8;

R3 se selecciona de H, halo, -C≡CH, -C≡N, -OH, -OCF₃, -OCHF₂, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, -SO₂(alquilo C₁₋₆), -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -NHSO₂R7, -C(O)NR7R8, y una estructura de anillo que comprende un arilo de 5 o 6 miembros o un cicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros con 0 a 3 heteroátomos en el anillo que se seleccionan independientemente de N, O y S y sustituidos con 0 a 2 grupos que se seleccionan independientemente de =O, halo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8 o -OR12, -C(O)-alquilo C₁₋₆ y -C(O)O-alquilo C₁₋₆;

R4 se selecciona de H, halo, -C≡CH, -C≡N, -OH, -OCF₃, -OCHF₂, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, -SO₂(alquilo C₁₋₆), -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -NHSO₂R7, -C(O)NR7R8, una estructura de anillo que comprende un arilo de 5 o 6 miembros o un cicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros con 0 a 3 heteroátomos en el anillo que se seleccionan independientemente de N, O y S y sustituidos con 0 a 2 grupos que se seleccionan independientemente de =O, halo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8 o -OR12, -C(O)-alquilo C₁₋₆ y -C(O)O-alquilo C₁₋₆,

o el grupo R4 se une a X4 para formar un arilo o cicloalquilo de 5 o 6 miembros con 0 a 3 heteroátomos en el anillo que se seleccionan de N, O y S y sustituidos con 0 a 2 grupos que se seleccionan de =O, halo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8 o -OR12, -C(O)-alquilo C₁₋₆ y -C(O)O-alquilo C₁₋₆;

siempre y cuando:

al menos uno de R3 y R4 se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -C≡CH, -C≡N, -OH, -OCF₃, -OCHF₂, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, -SO₂(alquilo C₁₋₆), -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -NHSO₂R7, y -C(O)NR7R8, y R3 y R4 no son ambos H;

R5 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, CF₃, CH₂CF₃ y halo;

R6 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, CF₃, CH₂CF₃, halo, ciclopropilmetilo y alcoxi C₁₋₄;

R7 y R8 se seleccionan independientemente, en cada caso, de H, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₆, ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo; y

R12 se selecciona independientemente, en cada caso, de H y alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado.

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de la invención son útiles para tratar y/o prevenir infecciones virales. En particular, los compuestos de la invención son antivirales de amplio espectro. Por ejemplo, los compuestos de la invención bloquean la replicación de dos patógenos humanos muy diferentes con potencia comparable, la influenza A, un ortomixovirus de replicación rápida con un genoma de ARN, y el HCMV, un herpesvirus de replicación lenta con un genoma de ADN.

La invención también proporciona composiciones para su uso en un método para prevenir, tratar y/o mejorar infecciones por HCMV con compuestos de Fórmula I. La invención también proporciona composiciones para su uso en un método para prevenir, tratar y/o mejorar infecciones por influenza con compuestos de Fórmula I.

A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que comúnmente entiende una persona con conocimientos ordinarios en la técnica a la que pertenece esta invención. Se describen en la presente descripción métodos y materiales para su uso en la presente invención; también se pueden usar otros métodos y materiales adecuados que se conocen en la técnica. Los materiales, métodos y ejemplos son sólo ilustrativos y no pretenden ser limitantes. En caso de conflicto, prevalecerá la presente descripción, que incluye las definiciones.

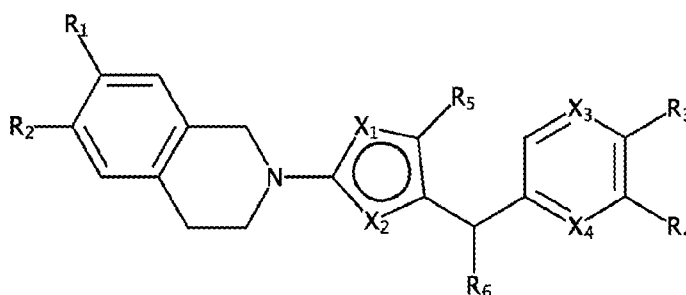
Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y figuras, y de las reivindicaciones.

Descripción detallada

En la presente descripción se proporcionan compuestos útiles en el tratamiento y/o prevención de un amplio espectro de infecciones virales.

En la presente descripción se proporcionan composiciones para su uso en un método para tratar o prevenir una infección viral en un sujeto. En algunas modalidades, los métodos incluyen administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de los compuestos que se proporcionan en la presente descripción.

En la presente descripción se proporcionan compuestos de la estructura de Fórmula I:



Fórmula I

en donde:

uno de X1 y X2 es N y el otro es S;

X3 y X4 se seleccionan independientemente de C y N; y cuando X3 es C está opcionalmente sustituido con metilo, etilo, propilo, i-propilo o n-propilo;

uno de R1 y R2 es H y el otro es un arilo o cicloalquilo de 5 o 6 miembros con 0 a 3 heteroátomos en el anillo que se seleccionan independientemente de N y O y sustituidos con 0 a 3 grupos que se seleccionan independientemente de:

=O, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o NR7R8, alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR7R8 o -OR12, y cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con -R12, -OR12 o -NR7R8,

ES 3 006 445 T3

o R1 y R2 juntos forman un arilo o cicloalquilo de 5 o 6 miembros con 0 a 3 heteroátomos en el anillo que se seleccionan independientemente de N y O y sustituidos con 0 a 3 grupos que se seleccionan independientemente de:

5 =O, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8 o -OR12, y cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con -R12, -OR12 o -NR7R8;

10 R3 se selecciona de H, halo, -C≡CH, -C≡N, -OH, -OCF₃, -OCHF₂, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, -SO₂(alquilo C₁₋₆), -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -NHSO₂R7, -C(O)NR7R8, y una estructura de anillo que comprende un arilo de 5 o 6 miembros o un cicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros con 0 a 3 heteroátomos en el anillo que se seleccionan independientemente de N, O y S y sustituidos con 0 a 2 grupos que se seleccionan independientemente de =O, halo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8 o -OR12, -C(O)-alquilo C₁₋₆ y -C(O)O-alquilo C₁₋₆;

15 R4 se selecciona de H, halo, -C≡CH, -C≡N, -OH, -OCF₃, -OCHF₂, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, -SO₂(alquilo C₁₋₆), -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -NHSO₂R7, -C(O)NR7R8, una estructura de anillo que comprende un arilo de 5 o 6 miembros o un cicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros con 0 a 3 heteroátomos en el anillo que se seleccionan independientemente de N, O y S y sustituidos con 0 a 2 grupos que se seleccionan independientemente de =O, halo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8 o -OR12, -C(O)-alquilo C₁₋₆ y -C(O)O-alquilo C₁₋₆;

20 o el grupo R4 se une a X4 para formar un arilo o cicloalquilo de 5 o 6 miembros con 0 a 3 heteroátomos en el anillo que se seleccionan de N, O y S y sustituidos con 0 a 2 grupos que se seleccionan de =O, halo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado
25 opcionalmente sustituido con -NR7R8 o -OR12, -C(O)-alquilo C₁₋₆ y -C(O)O-alquilo C₁₋₆;

siempre y cuando:

30 al menos uno de R3 y R4 se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -C≡CH, -C≡N, -OH, -OCF₃, -OCHF₂, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, -SO₂(alquilo C₁₋₆), -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -NHSO₂R7, y -C(O)NR7R8, y R3 y R4 no son ambos H;

35 R5 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, CF₃, CH₂CF₃ y halo;

R6 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, CF₃, CH₂CF₃, halo, ciclopropilmetilo y alcoxi C₁₋₄;

40 R7 y R8 se seleccionan independientemente, en cada caso, de H, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₆, ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo; y

R12 se selecciona independientemente, en cada caso, de H y alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado.

45 y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

50 Los compuestos de Fórmula I son útiles para prevenir, tratar y/o mejorar una infección viral. En particular, estos compuestos son antivirales de amplio espectro capaces de tratar una amplia variedad de infecciones causadas por virus, como la influenza, los coronavirus, el virus respiratorio sincitial (RSV), el virus de la parainfluenza, el citomegalovirus humano (HCMV) y el adenovirus. En particular, los solicitantes demostraron la utilidad antiviral de amplio espectro del compuesto de Fórmula I mediante la demostración de la capacidad de estos compuestos para bloquear la replicación de dos patógenos humanos muy diferentes con potencia comparable, la influenza A, un ortomixovirus de rápida replicación con un genoma de ARN, y el HCMV, un herpesvirus de replicación lenta con un genoma de ADN.

55 En algunas modalidades de los compuestos antivirales de Fórmula I,

uno de R1 y R2 es H y el otro es un arilo o cicloalquilo de 5 o 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos en el anillo que se seleccionan independientemente de N y O y sustituidos con 0 a 2 grupos que se seleccionan independientemente de:

60 =O, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8 o -OR12, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, o R1 y R2 juntos forman un arilo, cicloalquilo o cicloalqueno de 5 o 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos en el anillo que se seleccionan independientemente de N y O y sustituidos con 0 a 2 grupos que se seleccionan independientemente de:

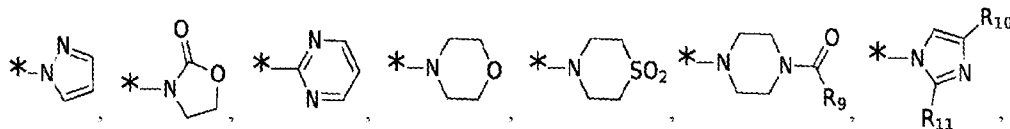
65 =O, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8 o -OR12, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo,

ciclopentilo y ciclohexilo.

En algunas de las modalidades de los compuestos antivirales de fórmula I, R3 se selecciona del grupo que consiste en:

5

10



y -SO₂(alquilo C₁₋₆);
en donde:

15

R9 se selecciona del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, y alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8; y

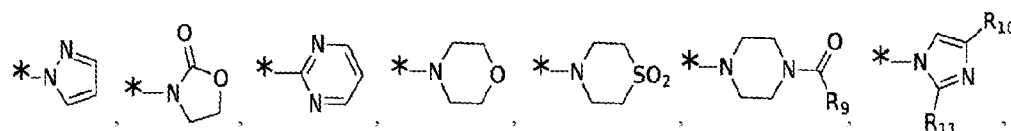
20

R10 y R11 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR7R8.

En algunas de las modalidades de los compuestos antivirales de fórmula I, R4 se selecciona del grupo que consiste en:

25

30



y -SO₂(alquilo C₁₋₆);
en donde:

35

R9 se selecciona del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, y alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8; y

40

R10 y R11 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR7R8.

En algunas de las modalidades de los compuestos antivirales de Fórmula I, uno de R1 y R2 es H y el otro es un arilo o cicloalquilo de 5 o 6 miembros con al menos un heteroátomo de N en el anillo y de 0 a 2 heteroátomos en el anillo adicionales que se seleccionan independientemente de N y O y sustituidos con 0 a 2 grupos que se seleccionan independientemente de:

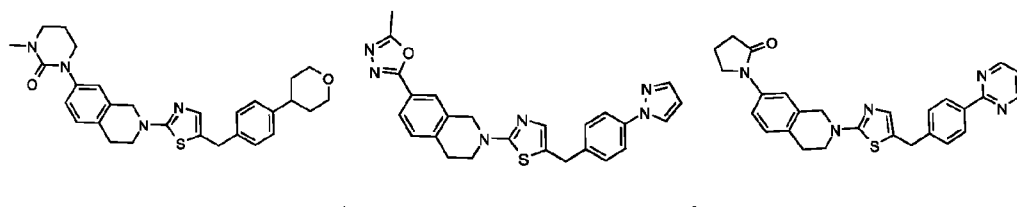
45

=O, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o NR7R8, alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR7R8 o -OR12, y cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con -R12, -OR12 o -NR7R8.

Los compuestos de esta modalidad incluyen, pero no se limitan a:

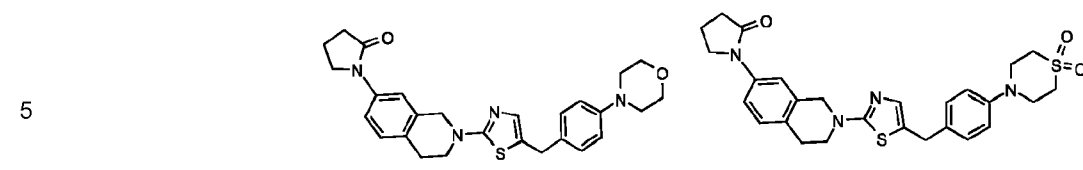
50

55



60

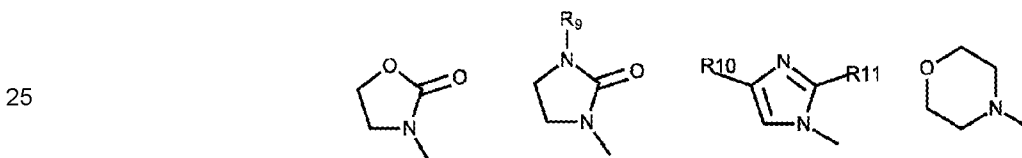
65



10 y



20 En algunas modalidades de los compuestos de Fórmula I, uno de R1 y R2 es H y el otro se selecciona del grupo que consiste en:

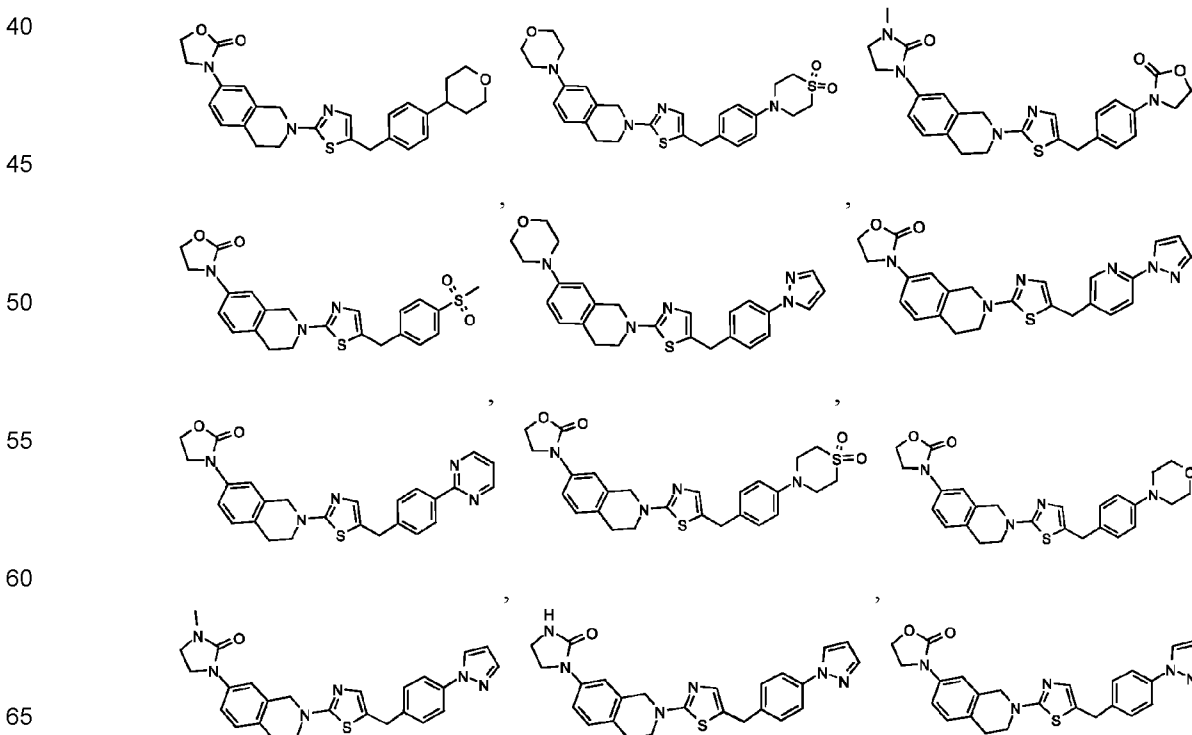


30 en donde:

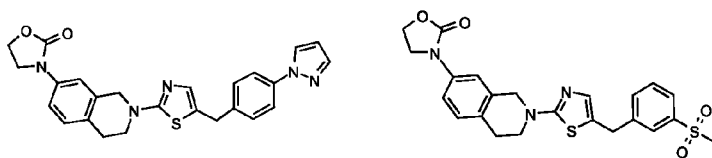
R9 se selecciona del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, y alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8; y

R10 y R11 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR7R8.

Los compuestos de esta modalidad incluyen, pero no se limitan a:



5



10

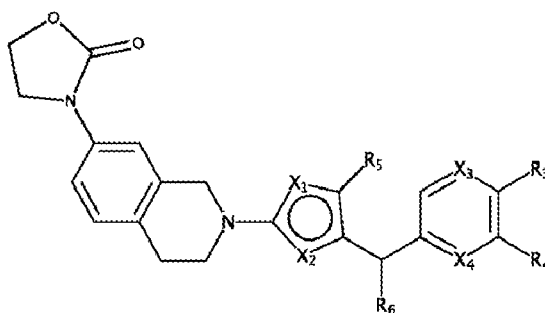
, y.

Algunas modalidades de los compuestos de Fórmula I son compuestos de Fórmula II:

15

20

25

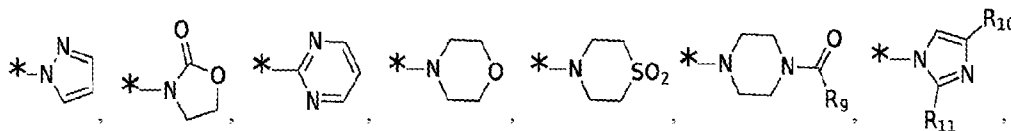


Fórmula II

30

en donde X1, X2, X3, X4, R3, R4, R5 y R6 se definen tal como son para la Fórmula I. En algunas modalidades de los compuestos antivirales de Fórmula II, R3 se selecciona del grupo que consiste en:

35



40

y -SO₂(alquilo C₁₋₆);
en donde:

45

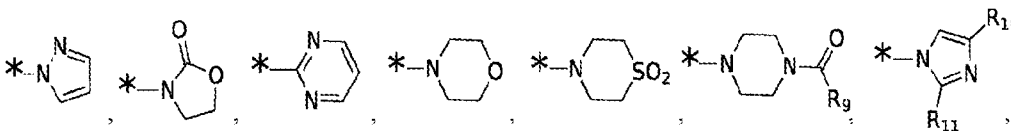
R9 se selecciona del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR₁₂ o -NR_{7R8}, y alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR_{7R8}; y

R10 y R11 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR₁₂ o -NR_{7R8}, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR_{7R8}.

50

En algunas de las modalidades de los compuestos antivirales de Fórmula II, R4 se selecciona del grupo que consiste en:

55



60

y -SO₂(alquilo C₁₋₆);
en donde:

65

R9 se selecciona del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR₁₂ o -NR_{7R8}, y alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR_{7R8}; y

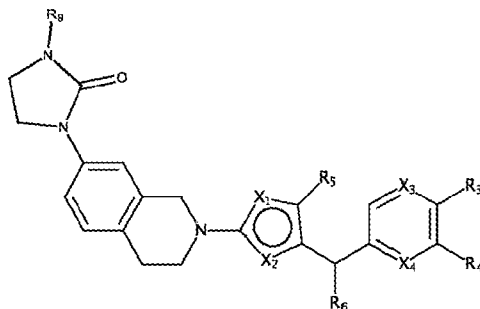
R10 y R11 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR₁₂ o -NR_{7R8}, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR_{7R8}.

Algunas modalidades de los compuestos de Fórmula I son compuestos de Fórmula III:

5

10

15



Fórmula III

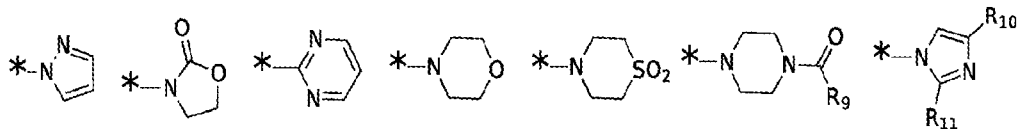
en donde:

20

R9 se selecciona del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, y alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8, y

X1, X2, X3, X4, R3, R4, R5, R6, R7, R8 y R12 se definen tal como son para la Fórmula I. En algunas modalidades de los compuestos antivirales de Fórmula III, R3 se selecciona del grupo que consiste en:

25



30

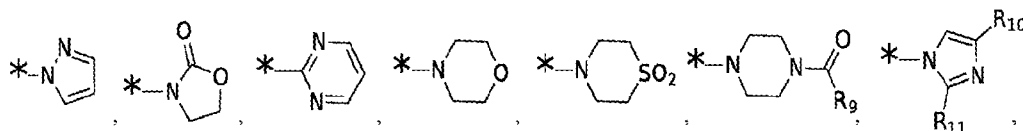
y -SO₂(alquilo C₁₋₆);

en donde: R10 y R11 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR7R8.

35

En algunas de las modalidades de los compuestos antivirales de Fórmula III, R4 se selecciona del grupo que consiste en:

40



45

y -SO₂(alquilo C₁₋₆);

en donde: R10 y R11 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR7R8.

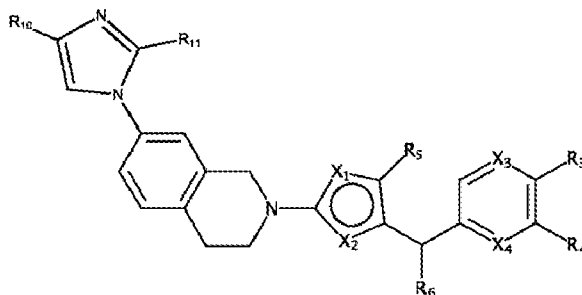
50

Algunas modalidades de los compuestos de Fórmula I son compuestos de Fórmula IV:

55

60

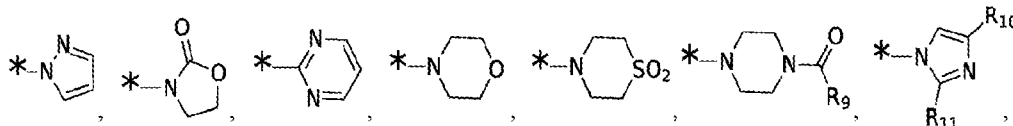
65



Fórmula IV

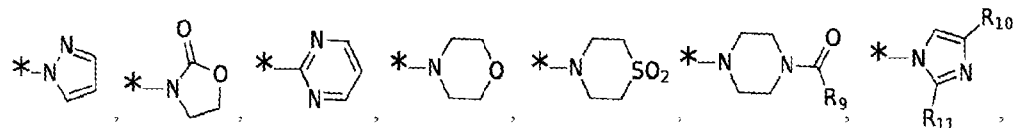
en donde:

R10 y R11 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR7R8, y X1, X2, X3, X4, R3, R4, R5, R6, R7, R8 y R12 se definen tal como son para la Fórmula I. En algunas modalidades de los compuestos antivirales de Fórmula IV, R3 se selecciona del grupo que consiste en:



y -SO₂(alquilo C₁₋₆);

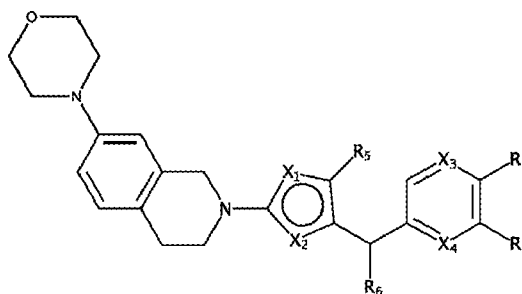
en donde: R9 se selecciona del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, y alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8. En algunas de las modalidades de los compuestos antivirales de Fórmula IV, R4 se selecciona del grupo que consiste en:



y -SO₂(alquilo C₁₋₆);

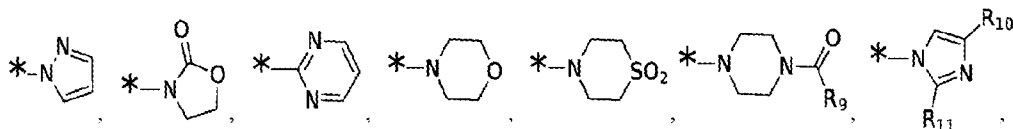
en donde: R9 se selecciona del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, y alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8.

Algunas modalidades de los compuestos de Fórmula I son compuestos de Fórmula V:



Fórmula V

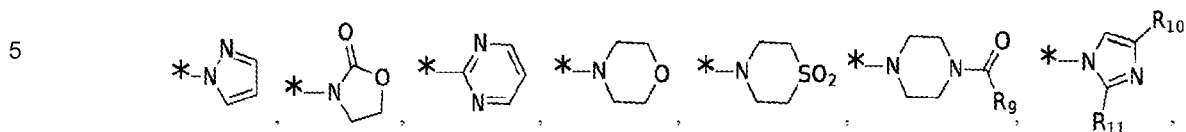
en donde X1, X2, X3, X4, R3, R4, R5 y R6 se definen tal como son para la Fórmula I. En algunas modalidades de los compuestos antivirales de Fórmula V, R3 se selecciona del grupo que consiste en:



y -SO₂(alquilo C₁₋₆);
en donde:

R9 se selecciona del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, y alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8; y R10 y R11 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR7R8.

En algunas de las modalidades de los compuestos antivirales de Fórmula V, R4 se selecciona del grupo que consiste en:

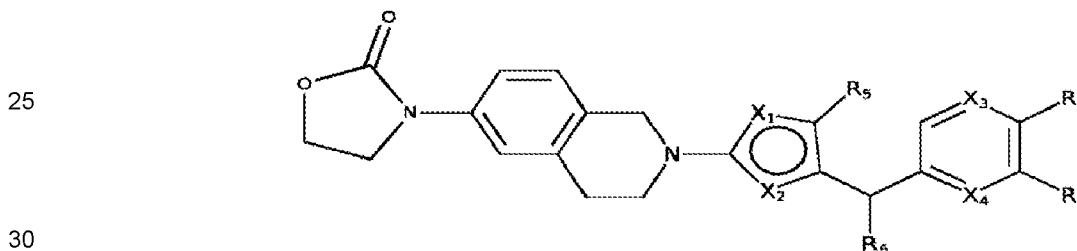


10 y $-\text{SO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$; en donde:

15 R9 se selecciona del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido con $-\text{OR}_{12}$ o $-\text{NR}_7\text{R}_8$, y alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido con $-\text{NR}_7\text{R}_8$; y

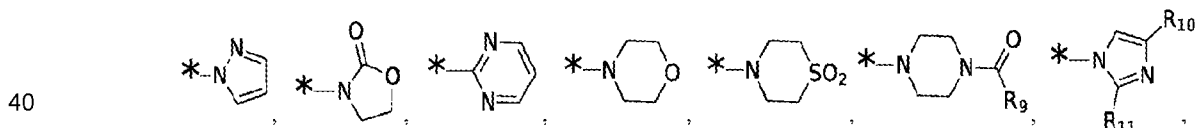
R10 y R11 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, alquilo C_{1-4} lineal o ramificado opcionalmente sustituido con $-\text{OR}_{12}$ o $-\text{NR}_7\text{R}_8$, alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR_7R_8 .

20 Algunas modalidades de los compuestos de Fórmula I son compuestos de Fórmula VI:



Fórmula VI

35 en donde X1, X2, X3, X4, R3, R4, R5 y R6 se definen tal como son para la Fórmula I. En algunas modalidades de los compuestos antivirales de Fórmula VI, R3 se selecciona del grupo que consiste en:

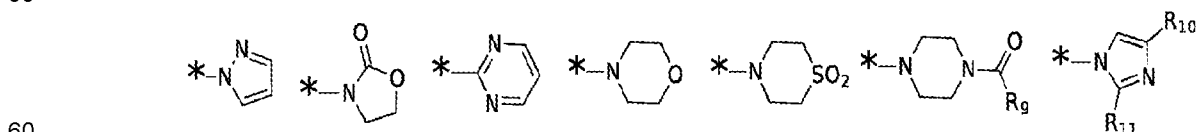


45 y $-\text{SO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$; en donde:

R9 se selecciona del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido con $-\text{OR}_{12}$ o $-\text{NR}_7\text{R}_8$, y alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido con $-\text{NR}_7\text{R}_8$; y

50 R10 y R11 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, alquilo C_{1-4} lineal o ramificado opcionalmente sustituido con $-\text{OR}_{12}$ o $-\text{NR}_7\text{R}_8$, alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR_7R_8 .

En algunas de las modalidades de los compuestos antivirales de Fórmula VI, R4 se selecciona del grupo que consiste en:

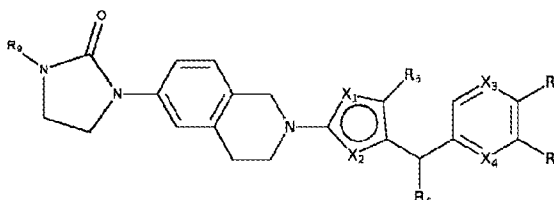


65 y $-\text{SO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$; en donde:

R9 se selecciona del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, y alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8; y

R10 y R11 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR7R8.

Algunas modalidades de los compuestos de Fórmula I son compuestos de Fórmula VII:

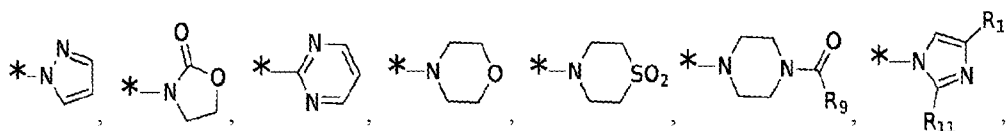


Fórmula VII

en donde:

R9 se selecciona del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, y alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8, y

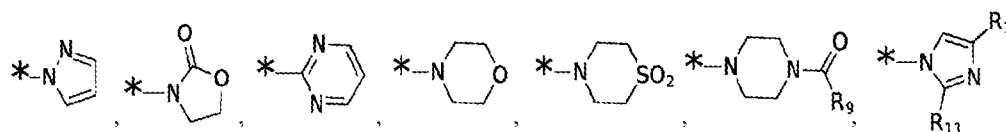
X1, X2, X3, X4, R3, R4, R5, R6, R7, R8 y R12 se definen tal como son para la Fórmula I. En algunas modalidades de los compuestos antivirales de Fórmula VII, R3 se selecciona del grupo que consiste en:



y -SO₂(alquilo C₁₋₆);

en donde: R10 y R11 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR7R8.

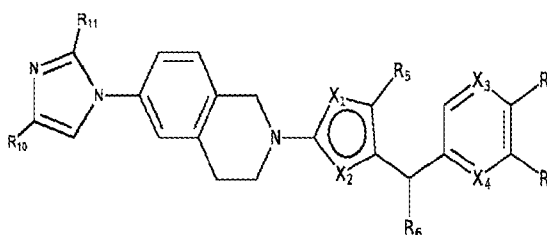
En algunas de las modalidades de los compuestos antivirales de Fórmula VII, R4 se selecciona del grupo que consiste en:



y -SO₂(alquilo C₁₋₆);

en donde: R10 y R11 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR7R8.

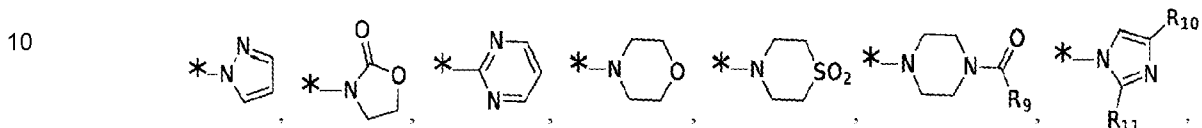
Algunas modalidades de los compuestos de Fórmula I son compuestos de Fórmula VIII:



Fórmula VIII

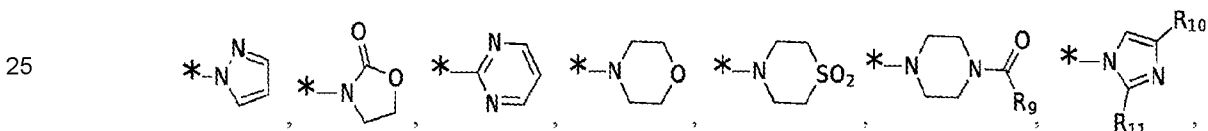
en donde:

R10 y R11 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR7R8, y X1, X2, X3, X4, R3, R4, R5, R6, R7, R8 y R12 se definen tal como son para la Fórmula I. En algunas modalidades de los compuestos antivirales de Fórmula VIII, R3 se selecciona del grupo que consiste en:



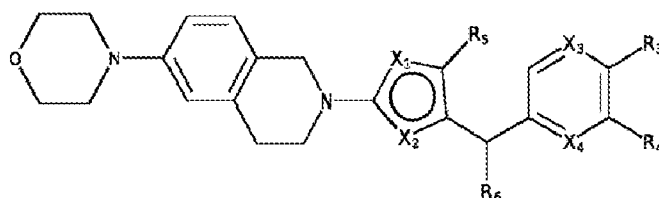
15 y -SO₂(alquilo C₁₋₆);
en donde: R9 se selecciona del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, y alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8.

20 En algunas de las modalidades de los compuestos antivirales de Fórmula VIII, R4 se selecciona del grupo que consiste en:



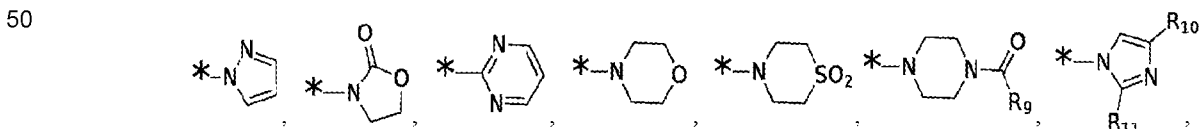
30 y -SO₂(alquilo C₁₋₆);
en donde: R9 se selecciona del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, y alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8.

35 Algunas modalidades de los compuestos de Fórmula I son compuestos de Fórmula IX:



45 Fórmula IX

en donde X1, X2, X3, X4, R3, R4, R5 y R6 se definen tal como son para la Fórmula I. En algunas modalidades de los compuestos antivirales de Fórmula IX, R3 se selecciona del grupo que consiste en:

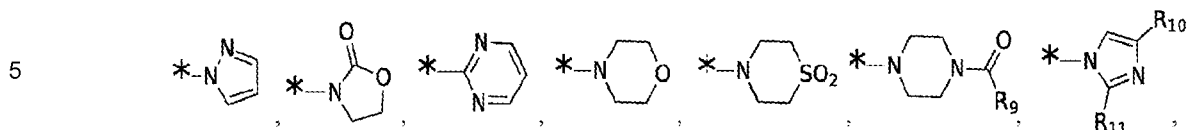


55 y -SO₂(alquilo C₁₋₆);
en donde:

60 R9 se selecciona del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, y alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8; y
R10 y R11 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR7R8.

65 En algunas de las modalidades de los compuestos antivirales de Fórmula IX, R4 se selecciona del grupo que

consiste en:



10 y -SO₂(alquilo C₁₋₆);
en donde:

15 R₉ se selecciona del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR₁₂ o -NR_{7R8}, y alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR_{7R8}; y

20 R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR₁₂ o -NR_{7R8}, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR_{7R8}.

25 También se proporcionan en la presente descripción composiciones para su uso en un método para tratar o prevenir una infección viral en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula V, Fórmula VI, Fórmula VII, Fórmula VIII, Fórmula IX o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 También se proporcionan en la presente descripción composiciones para su uso en un método para tratar o prevenir una infección por HCMV en un sujeto mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula V, Fórmula VI, Fórmula VII, Fórmula VIII, Fórmula IX o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 También se proporcionan en la presente descripción composiciones para su uso en un método para tratar o prevenir una infección por influenza en un sujeto mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula V, Fórmula VI, Fórmula VII, Fórmula VIII, Fórmula IX o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 También se puede administrar un agente antiviral junto con los compuestos y los métodos que se describen en la presente descripción. El agente puede ser cualquier agente terapéutico útil en el tratamiento de una infección viral, una infección por HCMV o una infección por influenza. Por ejemplo, un agente antiviral puede incluir aciclovir, docosanol, ribarivina, interferones y similares; acetato de celulosa, carbopol y carragenina, pleconaril, amantidina, rimantidina, fomivirsen, zidovudina, lamivudina, zanamivir, oseltamivir, brivudina, abacavir, adefovir, amprenavir, arbidol, atazanavir, atripla, cidofovir, combivir, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtida, entecavir, famciclovir, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, gardasil, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, inhibidor de la integrasa, lamivudina, lopinavir, lovirida, mk-0518, maraviroc, moroxidina, nelfinavir, nevirapina, nexavir, análogos de nucleótidos y/o nucleósidos, oseltamivir, penciclovir, peramivir, podofilotoxina, rimantadina, ritonavir, saquinavir, estavudina, tenofovir, tenofovir disoproxil, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina, zalcitabina, oligonucleótidos de morfolino, ribozima, inhibidores de la proteasa, un inhibidor del ensamblaje (por ejemplo, rifampicina), zidovudina, brincidofovir, favipiravir, nitoxanida, letermovir, maribavir, CMX157 o una combinación de dos o más agentes antivirales.

50 En algunas modalidades, un compuesto que se proporciona en la presente descripción se puede administrar antes, después o simultáneamente con la administración de uno o más agentes antivirales.

55 Un agente antiviral que se proporciona en la presente descripción, que incluye una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede comprar comercialmente o preparar mediante el uso de técnicas de síntesis orgánica conocidas.

60 Los métodos que se proporcionan en la presente descripción incluyen la fabricación y el uso de composiciones farmacéuticas, que incluyen compuestos que se proporcionan en la presente descripción y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. También se proporcionan en la presente descripción las propias composiciones.

65 Las composiciones farmacéuticas típicamente incluyen un portador farmacéuticamente aceptable. Como se usa en la presente descripción, el término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye solución salina, solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, y similares, compatibles con la administración farmacéutica.

Una composición farmacéutica típicamente se formula para ser compatible con la vía de administración

prevista. Los ejemplos de vías de administración incluyen la administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (por ejemplo, inhalación), transdérmica (tópica), transmucosal y rectal.

5 Se conocen en la técnica métodos para formular composiciones farmacéuticas adecuadas, ver, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ra ed., 2005; y los libros de la serie Drugs and the
 10 Pharmaceutical Sciences: a Series of Textbooks and Monographs (Dekker, NY). Por ejemplo, las soluciones o suspensiones que se usan para aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles,
 15 glicerina, propilenglicol u otros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. La preparación parenteral se puede envasar en ampollas, jeringas
 20 desechables o viales multidosis de vidrio o plástico.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para inyección pueden incluir soluciones acuosas estériles (cuando sean solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de
 20 soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y fluida hasta el punto de permitir una fácil inyección. La composición debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias
 25 y hongos. El portador puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares) y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de una dispersión y mediante el uso de surfactantes. La prevención de la acción de los microorganismos se puede lograr mediante
 30 diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir en la composición agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol y cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede lograr mediante la inclusión en la composición de un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

35 Se pueden preparar soluciones inyectables estériles mediante la incorporación de un compuesto que se proporciona en la presente descripción en la cantidad requerida en un solvente apropiado con uno o una combinación de los ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación de un compuesto que se
 40 proporciona en la presente descripción en un vehículo estéril, que contiene un medio de dispersión básico y los demás ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son el secado al vacío y la liofilización, que producen un polvo de un compuesto que se proporciona en la presente descripción más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución previamente filtrada y estéril del mismo.

45 Las composiciones orales generalmente incluyen un diluyente inerte o un portador comestible. Para propósitos de administración terapéutica oral, un compuesto que se proporciona en la presente descripción puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, trociscos o cápsulas, por ejemplo, cápsulas de gelatina. También se pueden preparar composiciones orales mediante el uso de un portador fluido para su
 50 uso como enjuague bucal. Se pueden incluir agentes aglutinantes y/o materiales adyuvantes farmacéuticamente compatibles como parte de la composición. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo o saborizante de
 55 naranja.

60 Para la administración por inhalación, los compuestos se pueden administrar en forma de aerosol desde un contenedor o dispensador presurizado que contiene un propulsor adecuado, por ejemplo, un gas como dióxido de carbono, o un nebulizador. Tales métodos incluyen aquellos que se describen en la patente de Estados Unidos núm. 6,468,798.

La administración sistémica de un compuesto terapéutico como se describe en la presente descripción también puede realizarse por vía transmucosal o transdérmica. Para la administración transmucosal o transdérmica, se
 65 usan penetrantes apropiados en la formulación para la barrera a permear. Dichos penetrantes son generalmente conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, para la administración transmucosal,

detergentes, sales biliares y derivados del ácido fusídico. La administración transmucosal se puede alcanzar mediante el uso de aerosoles nasales o supositorios. Para la administración transdérmica, los compuestos que se proporcionan en la presente descripción se pueden formular en ungüentos, pomadas, geles o cremas como se conoce generalmente en la técnica.

5

Las composiciones farmacéuticas también se pueden preparar en forma de supositorios (por ejemplo, con bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao y otros glicéridos) o enemas de retención para administración rectal.

10

Adicionalmente, es posible la administración intranasal, como se describe en, entre otros, Hamajima y otros, Clin. Immunol. Immunopathol., 88(2), 205-10 (1998). Liposomas (por ejemplo, como se describe en la patente de Estados Unidos núm. 6,472,375) y también se puede usar microencapsulación. También se pueden usar sistemas de suministro de micropartículas biodegradables y dirigibles (por ejemplo, como se describe en la patente de Estados Unidos núm. 6,471,996).

15

En una modalidad, los compuestos terapéuticos se preparan con portadores que protegerán los compuestos terapéuticos contra la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas de administración microencapsulados. Puede usarse polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como acetato de etilvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Tales formulaciones se pueden preparar mediante el uso de técnicas estándar u obtenerse comercialmente, por ejemplo, de Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. Las suspensiones liposomales (que incluye los liposomas dirigidos a células seleccionadas con anticuerpos monoclonales contra antígenos celulares) también se pueden usar como portadores farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la patente de Estados Unidos núm. 4,522,811.

20

La composición farmacéutica puede administrarse de una vez o puede dividirse en un número de dosis más pequeñas que se administrarán a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosis precisa y la duración del tratamiento están en función de la enfermedad que se está tratando y pueden determinarse empíricamente mediante el uso de protocolos de prueba conocidos o por extrapolación de datos de prueba *in vivo* o *in vitro*. Se debe señalar que las concentraciones y los valores de dosis también pueden variar según la gravedad de la afección a aliviar. Se debe entender además que, para cada paciente en particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración que se establecen en la presente descripción son solo ilustrativos y no pretenden limitar el alcance o la práctica de las composiciones que se reivindican.

25

30

Se pueden preparar formas de dosificación o composiciones que contienen un compuesto como se describe en la presente descripción en el intervalo de 0,005 % a 100 %, con el resto constituido por un portador no tóxico. Los métodos para la preparación de estas composiciones son conocidos por los expertos en la técnica. Las composiciones que se contemplan pueden contener de 0,001 %-100 % de un compuesto que se proporciona en la presente descripción, en una modalidad de 0,1-95 %, en otra modalidad de 75-85 %.

35

40

Las composiciones farmacéuticas pueden incluirse en un contenedor, paquete o dispensador junto con instrucciones para su administración.

45

Como se describió anteriormente, las preparaciones de uno o más compuestos que se proporcionan en la presente descripción pueden administrarse por vía oral, parenteral, tópica o rectal. Por supuesto, se administran mediante formas adecuadas a cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en forma de comprimidos o cápsulas, mediante inyección, inhalación, loción oftálmica, ungüento, supositorio, infusión; por vía tópica mediante loción o ungüento; y por vía rectal mediante supositorios. En algunas modalidades, la administración es oral.

50

Las frases "administración parenteral" y "administrado parenteralmente" como se usan en la presente descripción significan modos de administración diferentes de la administración enteral y tópica, generalmente por inyección, e incluyen, sin limitación, inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal, e infusión.

55

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente descripción se pueden variar a fin de obtener una cantidad del ingrediente activo que sea efectivo para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración en particular, sin ser tóxico para el paciente.

60

La concentración de un compuesto que se proporciona en la presente descripción en una mezcla farmacéuticamente aceptable variará en dependencia de varios factores, que incluye la dosis del compuesto a

65

administrar, las características farmacocinéticas del (de los) compuesto(s) empleado(s) y la vía de administración. En algunas modalidades, las composiciones que se proporcionan en la presente descripción se pueden proporcionar en una solución acuosa que contiene aproximadamente 0,1-10 % p/v de un compuesto que se describe en la presente descripción, entre otras sustancias, para administración parenteral. Los intervalos de dosis típicos pueden incluir de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal por día, administrados en 1-4 dosis divididas. Cada dosis dividida puede contener los mismos o diferentes compuestos. La dosis será una cantidad terapéuticamente efectiva en dependencia de varios factores, que incluye la salud general del paciente y la formulación y vía de administración del(los) compuesto(s) seleccionado(s).

Aunque la dosis variará en dependencia de los síntomas, la edad y el peso corporal del paciente, la naturaleza y gravedad del trastorno a tratar o prevenir, la vía de administración y la forma del fármaco, en general, se recomienda una dosis diaria de 0,01 a 2000 mg del compuesto para un paciente humano adulto, y ésta puede administrarse en una dosis única o en dosis divididas. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una forma de dosificación única generalmente será la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico.

El momento preciso de administración y/o la cantidad de la composición que producirá los resultados más efectivos en términos de eficacia del tratamiento en un paciente determinado dependerá de la actividad, la farmacocinética y la biodisponibilidad de un compuesto particular, la condición fisiológica del paciente (que incluye la edad, sexo, tipo y estadio de la enfermedad, condición física general, respuesta a una dosis determinada y tipo de medicación), vía de administración, etc. Sin embargo, las pautas anteriores pueden usarse como base para ajustar el tratamiento, por ejemplo, mediante la determinación del momento y/o la cantidad de administración óptimos, lo que no requerirá más que una experimentación de rutina que consiste en monitorear al paciente y ajustar la dosis y/o el momento.

También se proporciona en la presente descripción una terapia conjunta en donde uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran con un compuesto o una composición farmacéutica que comprende un compuesto que se proporciona en la presente descripción. Tal tratamiento conjunto puede lograrse por medio de la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

Definiciones

Para los términos "por ejemplo" y "tal como", y las equivalencias gramaticales de los mismos, se entiende que sigue la frase "y sin limitación", a menos que se indique explícitamente de cualquier otra manera. Como se usa en la presente descripción, el término "aproximadamente" significa tener en cuenta las variaciones debidas al error experimental. Se entiende que todas las mediciones que se informan en la presente descripción están modificadas por el término "aproximadamente", independientemente de que el término se use explícitamente o no, a menos que se indique explícitamente de cualquier otra manera. Como se usa en la presente descripción, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto lo indique claramente de cualquier otra manera.

Un "sujeto", como se usa en la presente descripción, incluye tanto a seres humanos como a otros animales, particularmente mamíferos. Por tanto, los métodos son aplicables tanto a la terapia humana como a aplicaciones veterinarias. En algunas modalidades, el paciente es un mamífero, por ejemplo, un primate. En algunas modalidades, el paciente es un ser humano.

Una cantidad "terapéuticamente efectiva" de un compuesto que se proporciona en la presente descripción es típicamente una que es suficiente para prevenir, eliminar, mejorar o reducir los síntomas de una infección viral, que incluye, pero no se limita a, influenza, coronavirus, virus respiratorio sincitial (RSV), virus de la parainfluenza, citomegalovirus humano (HCMV) e infección por adenovirus. Se apreciará que se pueden emplear concentraciones diferentes para la profilaxis que para el tratamiento de una enfermedad activa.

Una cantidad "inhibidora de la producción de virus" de un compuesto que se proporciona en la presente descripción es típicamente una que es suficiente para lograr una reducción medible en la cantidad de virus que se produce por las células en contacto con el compuesto. En algunas modalidades, una cantidad "inhibidora de la producción de virus" es una cantidad que inhibe al menos el 30 % de la producción de virus en células no tratadas. En algunas modalidades, una cantidad "inhibidora de la producción de virus" es una cantidad que inhibe al menos el 50 % de la producción de virus en células no tratadas. En algunas modalidades, una cantidad "inhibidora de la producción de virus" es una cantidad que inhibe al menos el 70 % de la producción de virus en células no tratadas. En algunas modalidades, una cantidad "inhibidora de la producción de virus" es una cantidad que inhibe al menos el 90 % de la producción de virus en células no tratadas.

Los términos "tratamiento" y "prevención" están reconocidos en la técnica e incluyen la administración de uno o más de los compuestos o composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente descripción. Si se administra antes de la manifestación clínica de la condición no deseada (por ejemplo, enfermedad u otro

estado no deseado del sujeto), entonces el tratamiento es preventivo (es decir, protege al sujeto contra el desarrollo de la condición no deseada). Tal como se usa en este contexto, el término "prevenir" significa retardar o prevenir la aparición de al menos un síntoma de un trastorno como se proporciona en la presente descripción. Por ejemplo, tal prevención puede ser motivada por la posibilidad de exposición a un agente infeccioso (por ejemplo, un virus) o cuando un sujeto presenta otros síntomas que indican la aparición de un trastorno (por ejemplo, un trastorno metabólico o un trastorno cardiovascular). Alternativamente, si se administra después de la manifestación de la condición no deseada, el tratamiento es terapéutico (es decir, se pretende disminuir, mejorar o estabilizar la condición no deseada existente o los efectos secundarios de la misma). Tal como se usa en este contexto, "tratar" significa mejorar al menos un síntoma de un trastorno como se proporciona en la presente descripción.

El término "compuesto", como se usa en la presente descripción, significa que incluye todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y tautómeros de las estructuras representadas. Los compuestos que se identifican en la presente descripción por su nombre o estructura como una forma tautomérica particular pretenden incluir otras formas tautoméricas a menos que se especifique de cualquier otra manera.

En algunas modalidades, un compuesto que se proporciona en la presente descripción, o una sal del mismo, está sustancialmente aislado. Por "sustancialmente aislado" se entiende que el compuesto está al menos parcialmente o sustancialmente separado del entorno en el que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en el compuesto que se proporciona en la presente descripción. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 97 %, o al menos aproximadamente 99 % en peso del compuesto que se proporciona en la presente descripción, o una sal del mismo. Los métodos para aislar compuestos y sus sales son rutinarios en la técnica.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se usa en la presente descripción para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico sólido, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos relativamente no tóxicas de un compuesto que se proporciona en la presente descripción. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación final de un compuesto que se proporciona en la presente descripción, o haciendo reaccionar por separado el compuesto en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada. Las sales representativas incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, laurilsulfonato y sales de aminoácidos, y similares. (Ver, por ejemplo, Berge y otros (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19.)

En algunas modalidades, un compuesto que se proporciona en la presente descripción puede contener uno o más grupos funcionales ácidos y, por lo tanto, es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" en estos casos se refiere a las sales de adición de bases orgánicas e inorgánicas relativamente no tóxicas de un compuesto que se proporciona en la presente descripción. Estas sales igualmente se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación final del compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco, o con una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalinotérricas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares (ver, por ejemplo, Berge y otros, *supra*).

El término "solvato" significa un compuesto que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de solvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el solvente es agua, el solvato es un hidrato. El término "solvato farmacéuticamente aceptable" se refiere a los solvatos relativamente no tóxicos de un compuesto que se proporciona en la presente descripción, mediante el uso de un solvente que es, dentro del alcance del criterio médico sólido, adecuado para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

El término "alquilo" como se emplea en la presente descripción se refiere a grupos alifáticos de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 1-8 átomos de carbono, y con mayor preferencia de 1-6 átomos de carbono, que están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes.

Los grupos alquilo preferidos incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, secbutilo, tercbutilo, pentilo y hexilo. Un alquilo "C₀" (como en "alquilo C₀-C₃") es un enlace covalente (como hidrocarbilo "C₀"). El término "alquilo inferior" se refiere a grupos alifáticos de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. A menos que se especifique de cualquier otra manera, el término "alquilo" incluye grupos alqueno, alquino y alquilo cíclico.

El término "alqueno" como se usa en la presente descripción significa un grupo alifático insaturado de cadena lineal o ramificada con uno o más enlaces dobles carbono-carbono, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 2-8 átomos de carbono, y con mayor preferencia de 2-6 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes. Los grupos alqueno preferidos incluyen, sin limitación, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

El término "alquino" como se usa en la presente descripción significa un grupo alifático insaturado de cadena lineal o ramificada con uno o más enlaces triples carbono-carbono, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 2-8 átomos de carbono, y con mayor preferencia de 2-6 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes. Los grupos alquino preferidos incluyen, sin limitación, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se definió anteriormente en la presente descripción, en donde uno o más átomos de carbono en la cadena están reemplazados por un heteroátomo que se selecciona del grupo que consiste en O, S y N.

Un grupo "arilo" es un resto aromático C₆-C₁₄ que comprende de uno a tres anillos aromáticos, que está opcionalmente sustituido. Preferentemente, el grupo arilo es un grupo arilo C₆-C₁₀. Los grupos arilo preferidos incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo, antraceno y fluoreno.

Un grupo "heterocíclico" o "heterocíclico" es una estructura de anillo que tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 átomos, en donde uno o más átomos se seleccionan del grupo que consiste en N, O y S. El grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido en el carbono en una o más posiciones. El grupo heterocíclico también está opcionalmente sustituido independientemente en nitrógeno con alquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, o en azufre con oxo o alquilo inferior. Los grupos heterocíclicos preferidos incluyen, sin limitación, epoxi, aziridinilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, oxazolidinonilo y morfolino. En ciertas modalidades preferidas, el grupo heterocíclico está fusionado a un grupo arilo, heteroarilo o cicloalquilo. Los ejemplos de tales heterociclos fusionados incluyen, sin limitación, tetrahydroquinolina y dihydrobenzofurano. Se excluyen específicamente del alcance de este término los compuestos que tienen átomos de O y/o S anulares adyacentes.

Como se usa en la presente descripción, el término "heteroarilo" se refiere a grupos que tienen de 5 a 14 átomos en el anillo, preferentemente 5, 6, 9 o 10 átomos en el anillo; que tienen 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica; y que tienen, además de átomos de carbono, de uno a tres heteroátomos por anillo que se seleccionan del grupo que consiste en N, O y S. Un grupo "heteroaralquilo" o "heteroarilalquilo" comprende un grupo heteroarilo unido covalentemente a un grupo alquilo, cualquiera de los cuales está independientemente opcionalmente sustituido o no sustituido. Los grupos heteroaralquilo preferidos comprenden un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo heteroarilo que tiene 5, 6, 9 o 10 átomos en el anillo. Se excluyen específicamente del alcance de este término los compuestos que tienen átomos de O y/o S anulares adyacentes. Los ejemplos de grupos heteroaralquilo preferidos incluyen piridilmetilo, piridiletilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, tiazolilmetilo y tiazoliletilo. Se excluyen específicamente del alcance de este término los compuestos que tienen átomos de O y/o S anulares adyacentes.

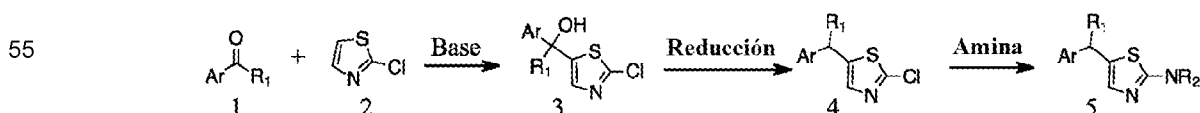
Las modalidades de heterociclos y heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, azocinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahydroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihydrofuro[2,3b]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

- Como se emplea en la presente descripción, cuando un resto (por ejemplo, cicloalquilo, hidrocarbilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, urea, etc.) se describe como "opcionalmente sustituido", significa que el grupo tiene opcionalmente de uno a cuatro, preferentemente de uno a tres, con mayor preferencia uno o dos, sustituyentes distintos de hidrógeno. Los sustituyentes adecuados incluyen, sin limitación, halo, hidroxilo, oxo (por ejemplo, un -CH- anular sustituido con oxo es -C(O)-), nitro, halohidrocarbilo, hidrocarbilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, amino, acilamino, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, aminoalquilo, acilo, carboxi, hidroxialquilo, alcanosulfonilo, arenosulfonilo, alcanosulfonamido, arenosulfonamido, aralquilsulfonamido, alquilcarbonilo, aciloxi, ciano y grupos ureido.
- El término "halógeno" o "halo" como se emplea en la presente descripción se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo. Como se emplea en la presente descripción, el término "acilo" se refiere a un sustituyente alquilcarbonilo o arilcarbonilo. El término "acilamino" se refiere a un grupo amida unido al átomo de nitrógeno (es decir, R-CO-NH-). El término "carbamoilo" se refiere a un grupo amida unido al átomo de carbono del carbonilo (es decir, NH₂-CO-). El átomo de nitrógeno de un sustituyente acilamino o carbamoilo está opcionalmente sustituido adicionalmente. El término "sulfonamido" se refiere a un sustituyente de sulfonamida unido por el átomo de azufre o de nitrógeno. El término "amino" significa que incluye grupos NH₂, alquilamino, arilamino y amino cíclico. El término "ureido" como se emplea en la presente descripción se refiere a un resto de urea sustituida o no sustituida.
- Un resto que está sustituido es aquel en el que uno o más hidrógenos se han reemplazado independientemente por otro sustituyente químico. Como un ejemplo no limitante, los fenilos sustituidos incluyen 2-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo y 2-fluoro-3-propilfenilo. Como otro ejemplo no limitante, los n-octilos sustituidos incluyen 2,4-dimetil-5-etil-octilo y 3-ciclopentil-octilo. Dentro de esta definición se incluyen los metilenos (-CH₂-) sustituidos con oxígeno para formar carbonilo-CO-).
- Un resto "no sustituido" como se definió anteriormente (por ejemplo, cicloalquilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, etc.) significa un resto como se definió anteriormente que no tiene ninguno de los sustituyentes opcionales para los cuales la definición del resto (anterior) proporciona de cualquier otra manera. Así, por ejemplo, mientras que un "arilo" incluye fenilo y fenilo sustituido con un halo, "arilo no sustituido" no incluye fenilo sustituido con un halo.

Síntesis de compuestos de la invención

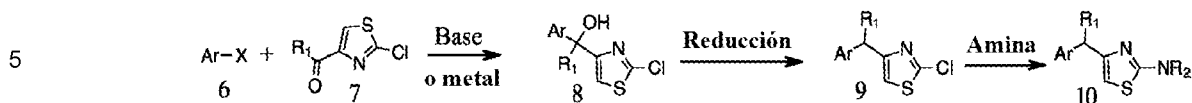
- Los compuestos de la presente invención (compuestos de Fórmula I) se pueden preparar mediante el uso del esquema de reacción general que se establece en los esquemas más abajo. Se usan las siguientes abreviaturas:
- NMP, N-metil-2-pirrolidona; TA, temperatura ambiente; DCM, diclorometano; DMF, *N,N*-dimetilformamida; THF, tetrahidrofurano; DCE, 1,2-dicloroetano; TES o TES-H, trietilsilano; TES, trietoxisilano; TFA, ácido trifluoroacético; EtOAc o EA, acetato de etilo; M, molar; TBAF, fluoruro de tetrabutilamonio; t-BuOH, t-butanol; MeI, yoduro de metilo; DMSO, dimetilsulfóxido; MeCN, acetonitrilo; XPhos, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo; MeOH, metanol; h, hora u horas; ac., acuoso; DME, 1,2-dimetoxietano; sat., saturado; atm, atmósfera; Ac₂O, anhídrido acético; conc., concentrado; eq., equivalentes; DIEA, *N,N*-diisopropiletilamina; HATU, hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetileno]-*N*-metilmetanaminio *N*-óxido; DMA, *N,N*-dimetilacetamida; Pd₂(dba)₃, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0); S-Phos, diciclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina; PE, éter de petróleo; AcOK, acetato de potasio; Pd(dppf)Cl₂, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II); DMI, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona; Prep-TLC, cromatografía de capa fina preparativa; t-BuONa, t-butóxido de sodio; t-BuOK, t-butóxido de potasio; HMDS, hexametildisilazano; (Pd(OAc)₂, acetato de paladio (II); EtOH, etanol; DEA, dietilamina; AcOH, ácido acético; BOC₂O, dicarbonato de di-*tert*-butilo; Et₃N, trietilamina; Prep-HPLC, HPLC preparativa; TsOH, ácido *p*-toluenosulfónico; TBAB, bromuro de tetra-*n*-butilamonio.

Esquema 1



- Una base, por ejemplo, *n*-BuLi o *sec*-BuLi, se puede hacer reaccionar con 2-cloro-1,3-tiazol (2) y un aldehído o cetona aromático o heteroaromático adecuado de fórmula general 1 para proporcionar compuestos de estructura general 3. Los compuestos de estructura general 3 se pueden tratar con un agente reductor adecuado, por ejemplo, un silano tal como trietilsilano y un ácido tal como ácido trifluoroacético para proporcionar compuestos de estructura general 4. Los compuestos de estructura general 4 se pueden tratar con una amina adecuada, por ejemplo, una 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina sustituida o no sustituida para proporcionar compuestos de estructura general 5. Se reconocerá que los compuestos de estructura general 5 son idénticos a los compuestos de Fórmula I.

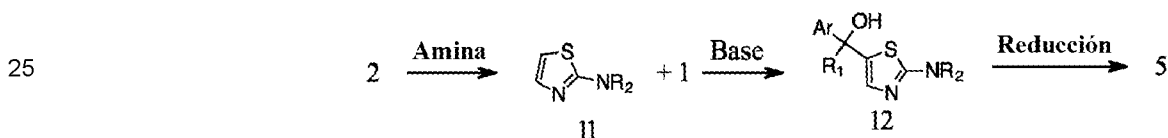
Esquema 2



10 Una base, por ejemplo, n-BuLi o sec-BuLi o un metal, por ejemplo, Mg o Li, se puede hacer reaccionar con un
 10 aromático o heteroaromático halogenado adecuado de fórmula general 6, donde X es Cl, Br o I, y compuestos
 de estructura general 7 para proporcionar compuestos de estructura general 8. Los compuestos de estructura
 general 8 se pueden tratar con un agente reductor adecuado, por ejemplo, un silano tal como trietilsilano y un
 ácido tal como ácido trifluoroacético para proporcionar compuestos de estructura general 9. Los compuestos
 15 de estructura general 9 se pueden tratar con una amina adecuada, por ejemplo, una 1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolina sustituida o no sustituida para proporcionar compuestos de estructura general 10. Se
 reconocerá que los compuestos de estructura general 10 son idénticos a los compuestos de Fórmula I.

20 Los expertos en la técnica reconocerán que puede haber vías sintéticas alternativas para proporcionar
 compuestos de Fórmula I. Los siguientes esquemas describen ejemplos de tales vías sintéticas alternativas,
 pero no deben considerarse limitantes.

Esquema 3



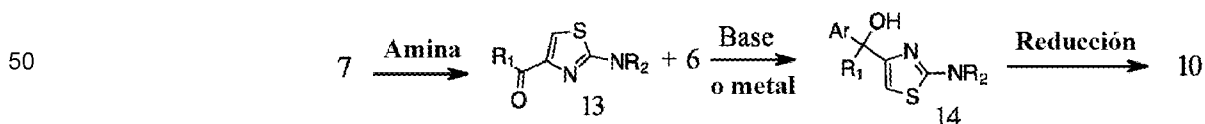
30 En algunos casos, una amina adecuada, por ejemplo, una 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina sustituida o no
 sustituida, se puede hacer reaccionar con 2-cloro-1,3-tiazol (2) para proporcionar compuestos de estructura
 general 11. Los compuestos de estructura general 11 se pueden hacer reaccionar con una base, por ejemplo,
 n-BuLi o sec-BuLi y compuestos de estructura general 1 para proporcionar compuestos de estructura general
 12. Los compuestos de estructura general 12 se pueden tratar con un agente reductor adecuado, por ejemplo,
 35 un silano tal como trietilsilano y un ácido tal como ácido trifluoroacético para proporcionar compuestos de
 estructura general 5.

Esquema 4



45 En algunos casos, los compuestos de estructura general 3 se pueden tratar con una amina adecuada, por
 ejemplo, una 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina sustituida o no sustituida para proporcionar compuestos de
 estructura general 12. Los compuestos de fórmula general 12 se pueden tratar como se describió anteriormente
 para proporcionar un compuesto de fórmula general 5.

Esquema 5



55 En algunos casos, una amina adecuada, por ejemplo, una 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina sustituida o no
 sustituida, se puede hacer reaccionar con compuestos de estructura general 7 para proporcionar compuestos
 de estructura general 13. Una base, por ejemplo, n-BuLi o sec-BuLi o un metal, por ejemplo, Mg o Li, se puede
 hacer reaccionar con compuestos aromáticos o heteroaromáticos halogenados adecuados de fórmula general
 6, donde X es Cl, Br o I, y compuestos de fórmula general 13 para proporcionar compuestos de fórmula general
 60 14. Los compuestos de fórmula general 12 se pueden tratar como se describió anteriormente para proporcionar
 un compuesto de fórmula general 10.

Esquema 6

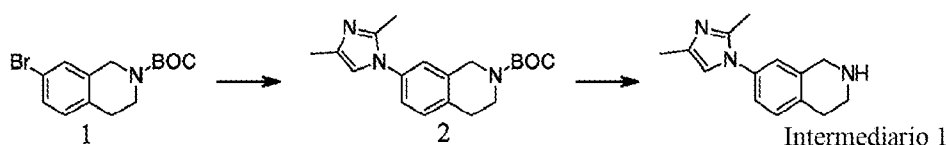


En algunos casos, los compuestos de fórmula general 8 se pueden hacer reaccionar con una amina adecuada, por ejemplo, una 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina sustituida o no sustituida para proporcionar compuestos de fórmula general 14. Los compuestos de fórmula general 14 se pueden tratar como se describió anteriormente para proporcionar un compuesto de fórmula general 10.

Los métodos para llevar a cabo las reacciones y los procesos que se describieron anteriormente serán evidentes para los expertos en la técnica basándose en la presente descripción, o pueden deducirse por analogía a partir de los ejemplos. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos análogos a los que se describen en los Ejemplos más abajo.

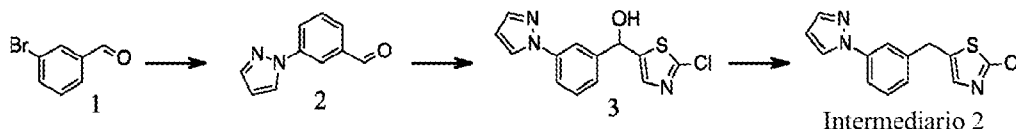
Preparación de intermediarios

Preparación del intermediario 1



1. Una mezcla de 1 (Key Organics, 15 g, 48,08 mmol), 2,4-dimetil-1H-imidazol (13,8 g, 144,23 mmol), (S, S)-*N,N'*-dimetil-1,2-diaminociclohexano (1,37 g, 9,62 mmol), *t*-BuOK (16,15 g, 144,23 mmol) y CuI (4,58 g, 24,04 mmol) en NMP (150 ml) se agitó a 160 °C durante la noche bajo atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió a TA, se añadieron NaHCO₃ ac. sat. (50 ml) y Boc₂O (26,2 g, 120 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar un material que se purificó por prep-HPLC para dar 2 (6 g, rendimiento del 38 %) como un aceite de color amarillo pálido. MS (ESI): masa calculada para C₁₉H₂₅N₃O₂ 327,43, m/z encontrada 327,9 [M+H]⁺.
2. A una solución de 2 (6 g, 18,35 mmol) en DCM (50 ml) se añadió TFA (50 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante la noche, se concentró y el residuo se diluyó con agua, se basificó con K₂CO₃ hasta pH = 10, se extrajo con DCM, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró para dar el intermediario 1 (3,4 g, rendimiento del 81,5 %) como un aceite amarillo pálido. MS (ESI): masa calculada para C₁₄H₁₇N₃ 227,31 m/z encontrada 227,9 [M+H]⁺.

Preparación del intermediario 2



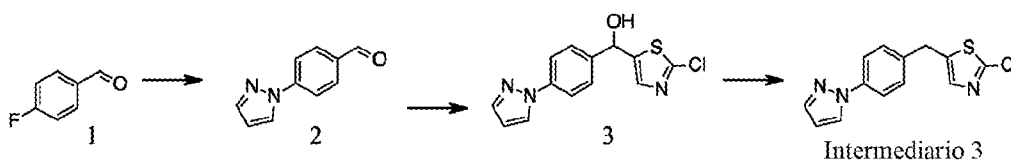
1. A una solución de 1 (30 g, 163 mmol) en DMF seco (250 ml) se añadieron pirazol (11,1 g, 163 mmol), Cs₂CO₃ (79,2 g, 243 mmol) y CuI (3 g, 15,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante la noche. Después de enfriar a TA, el residuo se trató con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un aceite crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2 como un aceite amarillo (12 g, 43 %).
2. A una solución de 2-clorotiazol (8,3 g, 70 mmol) en THF seco (100 ml) a -78 °C bajo atmósfera de N₂ se añadió gota a gota *n*-BuLi (28 ml, 70 mmol). Después de 1 h se añadió gota a gota una solución de 2 (12 g, 70 mmol) en THF (30 ml). La solución resultante se calentó lentamente hasta TA. La reacción se diluyó con una solución de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se concentraron para dar un aceite crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 3 como un semisólido marrón (12,8 g, 63 %).
3. A una solución de 3 (12,8 g, 44 mmol) en DCE (150 ml) se añadió TES-H (15,3 g, 132 mmol), la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota TFA (50 g, 0,44 mol). La solución resultante se agitó a 60 °C durante 4 h. El residuo se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el intermediario 2 como un aceite amarillo (9,2 g, 76 %).

Preparación alternativa del intermediario 2

1. Una mezcla de 1 (18,5 g, 100 mmol), 1H-pirazol (6,8 g, 100 mmol), Cs₂CO₃ (35,9 g, 110 mmol), 18-corona-6 (1,9 g, 7,2 mmol), CuI (1,9 g, 10 mmol) en DMF (200 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla resultante se enfrió, se filtró y se concentró, se diluyó con EA, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por Combi-Flash para obtener 2 (9 g, rendimiento del 52 %) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para C₁₀H₈N₂O 172, m/z encontrada 173 [M+H]⁺.

2. A una solución de 2-clorotiazol (6,5 g, 55 mmol) en THF (250 ml) a -78°C , se añadió lentamente n-BuLi (25 ml, 60 mmol, 2,4 M en hexano), la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 h. Se añadió lentamente una solución de 2 (8,5 g, 50 mmol) en THF (40 ml) a -78°C , después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se calentó hasta TA lentamente y se agitó durante 20 min. Luego se extinguió con NH_4Cl saturado. La mezcla se extrajo con EA y los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó por Combi-Flash para obtener 3 (4,2 g, rendimiento del 29 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{OS}$ 291, m/z encontrada 292 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
3. A una mezcla de 3 (4,2 g, 14,4 mmol), TFA (16,4 g, 144 mmol) en DCE (200 ml), se añadió TES (7,1 g, 43,3 mmol) a 0°C y la mezcla se calentó a 100°C durante 16 h. La mezcla resultante se enfrió a TA, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por Combi-Flash para obtener el producto intermediario 2 (2,2 g, rendimiento del 55 %) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{S}$ 275,0, m/z encontrada 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación del intermediario 3



1. A una solución de 1 (10 g, 80,6 mmol) en DMF seco (100 ml) se añadieron pirazol (5,5 g, 80,6 mmol) y K_2CO_3 (12,2 g, 88,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar a TA, la mezcla se trató con agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró para dar un aceite crudo. El producto crudo se purificó por recristalización para proporcionar 2 (4 g, 29 %). RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,5-6,6 (s, 1 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,9-8,0 (d, 2 H), 8,0-8,1 (d, 2H), 8,1-8,2 (s, 1H), 10,0-10,1 (s, 1 H).
2. A una solución de 2-clorotiazol (1,45 g, 12,1 mmol) en THF seco (10 ml) a -78°C bajo atmósfera de N_2 se añadió gota a gota n-BuLi (5 ml, 12,1 mmol). Después de 1 h se añadió gota a gota una solución de 2 (1,6 g, 9,3 mmol) a -78°C . La solución resultante se calentó lentamente hasta TA. La reacción se diluyó con una solución de NH_4Cl y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se concentraron para dar un aceite crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 3 (1,2 g, 50 %). RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,1-6,2 (s, 1 H), 6,5-6,6 (s, 1 H), 7,2-7,3 (s, 1 H), 7,4-7,5 (d, 2 H), 7,6-7,7 (d, 2 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,9-8,0 (s, 1 H).
3. A una solución de 3 (1,2 g, 4,1 mmol) en DCE (20 ml) se añadió TES-H (1,4 g, 12,8 mmol), la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota TFA (4,7 g, 41 mmol). La solución resultante se agitó a 60°C durante 4 h. El residuo se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el intermediario 3 (1 g, 91 %). RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4,1-4,2 (s, 2 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 7,2-7,4 (m, 3 H), 7,6-7,8 (m, 3 H), 7,9-8,0 (s, 1 H).

Preparación alternativa del intermediario 3

1. A una solución de 2-clorotiazol (3,85 g, 32,3 mmol) en THF seco (80 ml) a -78°C bajo atmósfera de N_2 se añadió gota a gota n-BuLi (14,3 ml, 35,5 mmol). Después de 1 h se añadió gota a gota una solución de 2 (5,0 g, 29,1 mmol) en THF (40 ml) a -78°C . La solución resultante se calentó lentamente hasta TA. La reacción se diluyó con una solución de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se concentraron para dar un aceite crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 3 como un aceite marrón claro (5,9 g, 69,7 %).
2. A una solución de 3 (5,9 g, 20,3 mmol) en DCE (20 ml) se añadió TES-H (7,06 g, 60,9 mmol), la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota TFA (22,8 g, 0,2 mol). La solución resultante se agitó a 60°C durante 4 h. El residuo se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el intermediario 3 como un sólido blanco (4,84 g, 86,9 %).

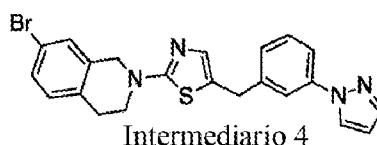
Preparación alternativa del intermediario 3

1. Una mezcla de 4-bromobenzaldehído (100,0 g, 540 mmol), 1H-pirazol (37 g, 540 mmol), Cs_2CO_3 (194 g, 594 mmol), CuI (10,3 g, 54 mmol), 18-corona-6 (11 g, 41 mmol) en DMF (500 ml) se agitó a 80°C durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua helada a la mezcla y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2 (76 g, rendimiento del 81,7 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ 172,18, m/z encontrada 173,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
2. A una solución de 2-clorotiazol (54,2 g, 0,45 mol) en seco (550 ml) a -78°C se añadió gota a gota n-BuLi (187,5 ml, 2,4 M, 0,45 mol). La mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C y se añadió gota a gota una solución de 2 (65 g, 0,38 mol) en THF (700 ml) a -78°C . La solución resultante se dejó calentar lentamente

hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extinguió con NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3 (90 g, rendimiento del 82,6 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{OS}$ 291,76, m/z encontrada 291,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

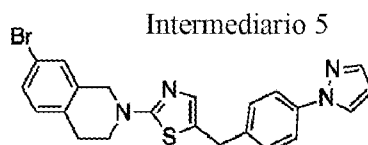
3. A una solución de 3 (66 g, 0,23 mol) en TFA (330 ml) se añadió TES (148 g, 0,9 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1 h. La mezcla se evaporó y se diluyó con EA. La mezcla resultante se lavó con NaHCO_3 sat., salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el intermediario 3 (55 g, rendimiento del 88,7 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{S}$ 275,76, m/z encontrada 275,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación del intermediario 4



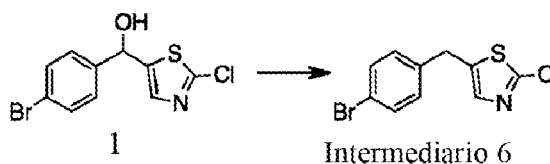
1. Una mezcla de clorhidrato de 7-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (Key Organics, 250 mg, 1 mmol), intermediario 2 (276 mg, 1 mmol) y K_2CO_3 (414 mg, 3 mmol) en DMSO (5 ml) se agitó a 140°C durante 2 h. Luego se enfrió a TA, se vertió en agua, se neutralizó con HCl 3N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el intermediario 4 (200 mg, rendimiento del 44 %) como un sólido blanco amarillento. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{S}$ 451,39, m/z encontrada 450,7 452,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación del intermediario 5



1. Una mezcla de intermediario 3 (1,0 g, 3,6 mmol), Cs_2CO_3 (3,5 g, 10,8 mmol) y 7-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (Key Organics, 848 mg, 4,0 mmol) en DMSO (25 ml) se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 140°C durante 2 h. Después de enfriar a TA, se añadió agua helada a la mezcla y luego se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el intermediario 5 (1,0 g, rendimiento del 61,3 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{S}$ 451,38, m/z encontrada 450,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación del intermediario 6

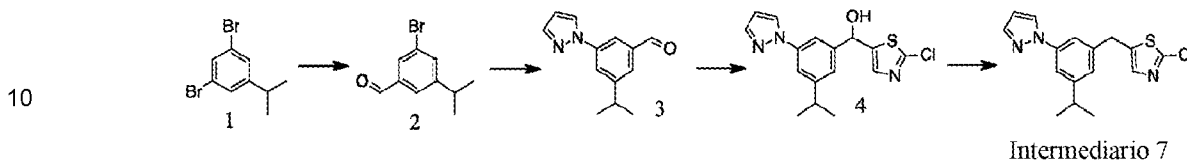


1. A una solución de 2-clorotiazol (5,76 g, 48 mmol) en THF seco (40 ml) a -78°C bajo atmósfera de N_2 se añadió gota a gota n-BuLi (2,4 M, 20,0 ml, 48 mmol). Después de 1 h, se añadió gota a gota una solución de 4-bromobenzaldehído (7,40 g, 40 mmol) en THF (40 ml). La mezcla se calentó lentamente hasta TA y se agitó durante la noche. La mezcla se extinguió con NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 1 (8,00 g, rendimiento del 66 %) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrClNOS}$ 304,59, m/z encontrada 305,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2. Una mezcla de 1 (8,00 g, 26,4 mmol) y TES (18 ml) en TFA (50 ml) se agitó a TA durante 2 h, se concentró y el residuo se diluyó con NaHCO_3 ac. sat. La mezcla se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y

el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el intermediario 6 (7,20 g, rendimiento del 94,7 %) como un aceite marrón. MS (ESI): masa calculada para $C_{10}H_7BrClNS$ 288,59, m/z encontrada 289,6 $[M+H]^+$.

5 Preparación del intermediario 7



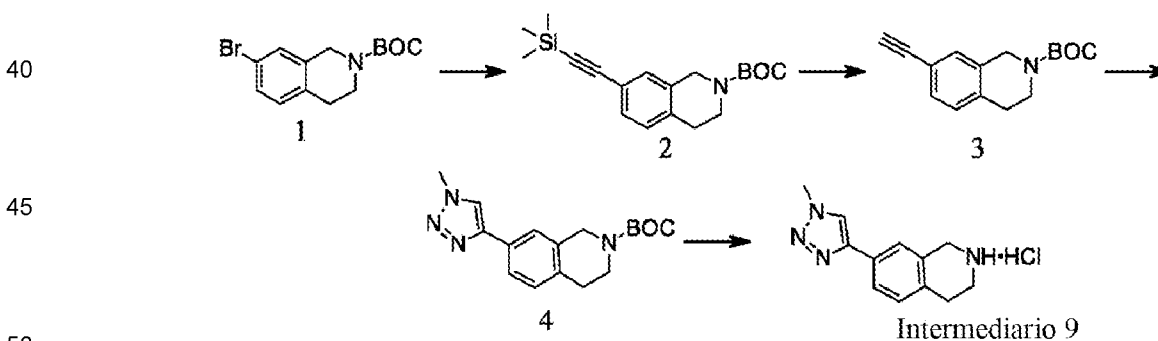
15 1. A una solución de 1 (20 g, 71,9 mmol) en THF seco (100 ml) a -78°C se añadió gota a gota n-BuLi (31,7 ml, 79,1 mmol) bajo atmósfera de N_2 . Después de 1 h, se añadió gota a gota DMF (1,66 g, 79,1 mmol) a -78°C . La solución resultante se dejó calentar lentamente hasta TA. La reacción se extinguió con una solución de NH_4Cl y se extrajo con EA. Los extractos combinados se concentraron para dar un aceite crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2 (12 g, 73,5 %).

20 2. A una solución de 2 (12 g, 52,9 mmol) en DMF seco (200 ml) se añadieron 1H-pirazol (4,0 g, 58,1 mmol), Cs_2CO_3 (19 g, 58,1 mmol), CuI (1,2 g), 18-corona-6 (1,2 g) y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 24 h. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un aceite crudo. El producto crudo se purificó por recristalización para proporcionar 3 (7,3 g, 64,5 %).

25 3. A una solución de 2-clorotiazol (4,47 g, 37,5 mmol) en THF seco (100 ml) a -78°C bajo atmósfera de N_2 se añadió gota a gota n-BuLi (15 ml, 37,5 mmol). Después de 1 h se añadió gota a gota una solución de 3 (7,3 g, 34,1 mmol) a -78°C . La mezcla resultante se dejó calentar lentamente hasta TA. La reacción se extinguió con una solución de NH_4Cl y se extrajo con EA. La capa orgánica se concentró para dar un aceite crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 4 (4,6 g, 40,3 %).

30 4. A una solución de 4 (4,6 g, 13,8 mmol) en DCE (40 ml) a 0°C se añadió lentamente TFA (10,4 ml, 138 mmol), TES (6,6 ml, 41,3 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante 3 h. La reacción se extinguió con H_2O y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se concentraron para dar un aceite crudo y se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el intermediario 7 (1,8 g, 41,1 %). RMN de 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1,2-1,3 (d, 6 H), 2,9-3,0 (m, 1 H), 4,1-4,2 (s, 2 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 7,0 (s, 1 H), 7,3-7,4 (d, 2 H), 7,4-7,5 (s, 1 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,9-8,0 (s, 1 H).

35 Preparación del intermediario 9



45 1. Una mezcla de 1 (Key Organics, 500 mg, 1,60 mmol), etiniltrimetilsilano (236 mg, 2,40 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (140 mg, 0,20 mmol), CuI (60,8 mg, 0,32 mmol) y Et_3N (485 mg, 4,80 mmol) en DMF seco (5,00 ml) se agitó a 60°C durante 1 h. La reacción se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2 (494 mg, rendimiento del 94 %) como un aceite amarillo.

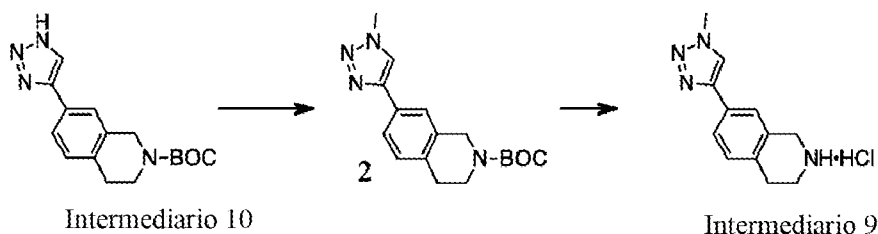
60 2. A una solución de 2 (494 mg, 1,50 mmol) en THF se añadió TBAF (1 M en THF, 10 ml) y se agitó a TA durante 6 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 20/1) para dar 3 (280 mg, 73 %) como un sólido amarillo.

65 3. Una mezcla de 3 (280 mg, 1,09 mmol), yodometano (155 mg, 1,09 mmol), NaN_3 (84,5 mg, 1,30 mmol), CuI (207 mg, 1,09 mmol), t-BuOH (658 mg, 8,89 mmol) y H_2O (1,96 g, 109 mmol) se agitó en un tubo sellado a 100°C durante la noche. La mezcla se enfrió, se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para

dar un producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 4 (171 mg, rendimiento del 50 %) como un sólido incoloro.

4. Una mezcla de 4 (171 mg, 0,54 mmol), HCl-dioxano (4 M, 3,00 ml, 12,0 mmol) y DCM (3,00 ml) se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró para dar el intermediario 9 (100 mg, rendimiento del 74 %) como un sólido blanquecino.

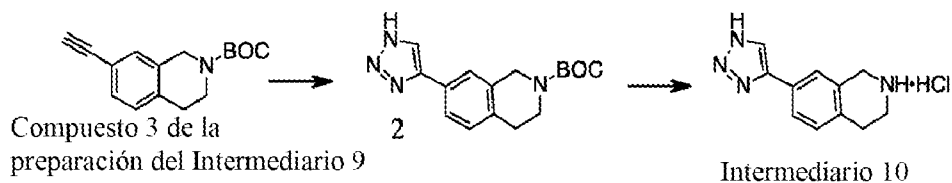
Preparación alternativa del intermediario 9



1. A una solución del intermediario 10 (2,5 g, 8,3 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C se añadió K_2CO_3 (2,3 g, 16,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h y se añadió MeI (2,6 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se trató con agua y se extrajo con EA. Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar un aceite crudo. El producto crudo se purificó mediante gel de sílice para proporcionar 2 (1,4 g, 54 %).

2. A una solución de 2 (1,4 g) en DCM seco (20 ml) a 0 °C se añadió HCl/éter (5 ml, 3 M). La solución resultante se dejó calentar lentamente hasta TA y se agitó durante la noche. La reacción se concentró para proporcionar el intermediario 9 (1 g, 78 %).

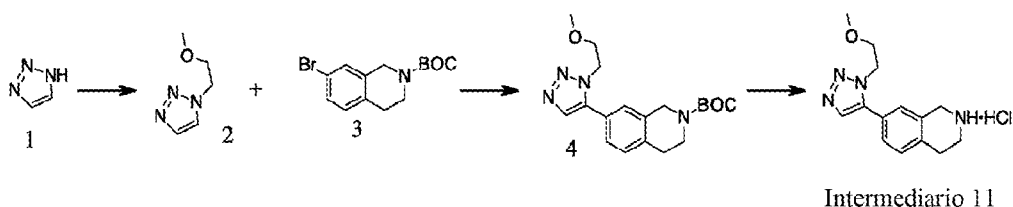
Preparación del intermediario 10



1. A una solución del compuesto 3 de la preparación del intermediario 9 (4,6 g, 17,9 mmol) en DMSO (40 ml) se añadió NaN_3 (1,4 g, 21,5 mmol) y NH_4Cl (1,44 g, 26,8 mmol). La solución resultante se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla se trató con agua y se extrajo con EA. Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar un aceite crudo. El producto crudo se purificó mediante gel de sílice para proporcionar 2 (3,4 g, 62,2 %).

2. A una solución de 2 (3,4 g) en DCM seco (20 ml) a 0 °C se añadió HCl/éter (10 ml, 3 M). La solución resultante se dejó calentar lentamente hasta TA y se agitó durante la noche. La reacción se concentró para proporcionar el intermediario 10 (1,76 g, 57,1 %).

Preparación del intermediario 11



1. A una suspensión de 1 (1 g, 15 mmol) y K_2CO_3 (3,1 g, 22,5 mmol) en MeCN (10 ml) se añadió una solución de 1-bromo-2-metoxietano (2,5 g, 18 mmol) en MeCN (10 ml) durante 3 min. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2 como un aceite amarillo (0,66 g, 35 %).

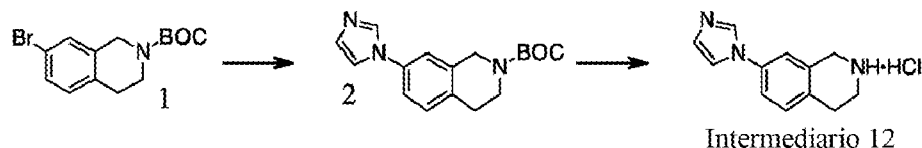
2. A una solución de 3 (Key Organics, 312 mg, 1 mmol) en DMF (6 ml) se añadió 2 (127 mg, 1 mmol), $Pd(OAc)_2$ (11 mg, 0,05 mmol), XPhos (48 mg, 0,1 mmol) y K_2CO_3 (276 mg, 2 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C bajo atmósfera de N_2 y se agitó durante 20 h. La reacción se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 4 como un aceite amarillo (0,108 g, 30 %).

3. A una solución de 4 (108 mg, 0,3 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió HCl/dioxano (4 ml, 16 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se concentró para dar el intermediario 11 (100 mg, 100 %).

Preparación del intermediario 12

5

10



15

1. A una solución de 1 (Key Organics, 160 mg, 0,5 mmol) en DMF (3 ml) se añadió Cs₂CO₃ (165 mg, 0,5 mmol), imidazol (68 mg, 1 mmol), CuI (10 mg, 0,05 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 20 h bajo atmósfera de N₂. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar 2 (168 mg, 90 %).

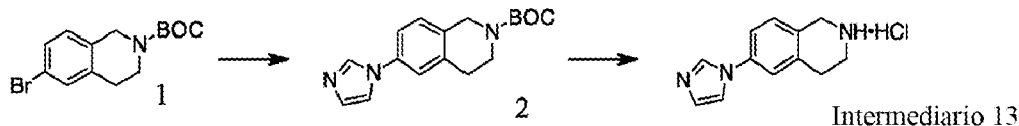
20

2. Una mezcla de 2 (160 mg, 0,53 mmol) y HCl/dioxano (3 ml, 12 mmol) se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró para proporcionar el intermediario 12 (106 mg, 90 %).

Preparación del intermediario 13

25

30

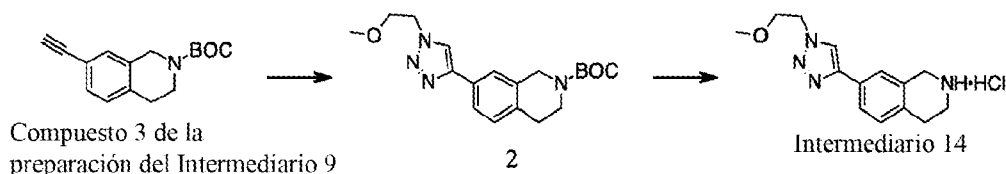


1. El intermediario 13 se preparó siguiendo el procedimiento que se describió para el intermediario 12 excepto que se usó 2-N-BOC-6-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina 1 (Bioorg. & Med. Chem. Lett. 2018, 28, 3050) en lugar de 2-N-BOC-7-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina.

35

Preparación del intermediario 14

40



Compuesto 3 de la
preparación del Intermediario 9

45

1. Una mezcla del compuesto 3 de la preparación del intermediario 9 (650 mg, 2,53 mmol), 1-yodo-2-metoxietano (471 mg, 2,53 mmol), NaN₃ (164 mg, 2,53 mmol), CuI (482 mg, 2,53 mmol), t-BuOH (748 mg, 10,1 mmol) y H₂O (5,00 g, 278 mmol) se agitó a 100 °C en un tubo sellado durante la noche. La mezcla se enfrió a TA y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2 (350 mg, 39 %) como un sólido blanquecino.

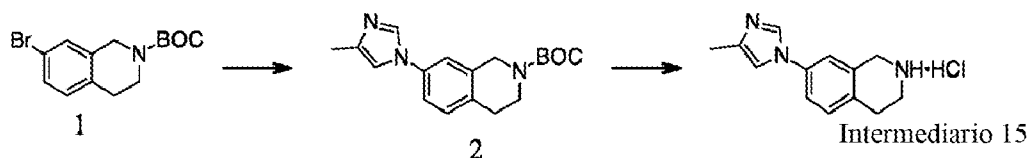
50

2. Una mezcla de 2 (350 mg, 0,98 mmol), HCl-dioxano (4 M, 5 ml, 20,0 mmol) y CH₂Cl₂ (10 ml) se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró para dar el intermediario 14 (260 mg, 90 %) como un sólido blanco

55

Preparación del intermediario 15

60



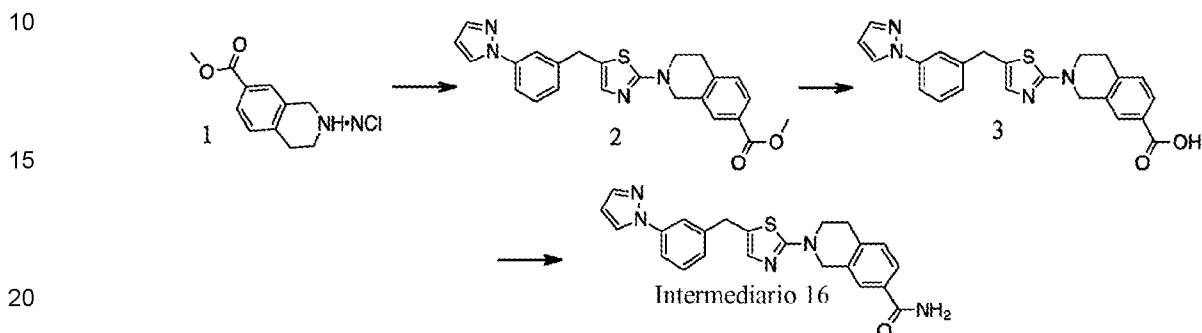
65

1. Una mezcla de 1 (Key Organics, 1,00 g, 3,20 mmol), (S, S)-N, N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano (91,0 mg, 0,64 mmol), 4-metil-1H-imidazol (525 mg, 6,39 mmol), CuI (304 mg, 1,60 mmol) y t-BuOK (1,07 g, 9,60

mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 120 °C durante 4 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se purificó directamente por prep-HPLC para dar 2 (320 mg, rendimiento del 31 %) como un sólido blanquecino.

2. Una mezcla de 2 (220 mg, 0,70 mmol), HCl-dioxano (4 M, 3,00 ml, 12,0 mmol) y CH₂Cl₂ (3 ml) se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró para dar el intermediario 15 (150 mg, rendimiento del 86 %) como un sólido blanquecino.

Preparación del intermediario 16

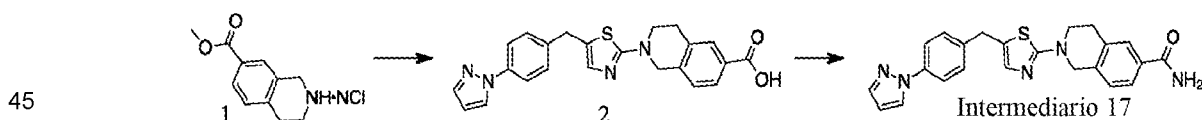


1. Una mezcla de 1 (J. Med. Chem. 42, 1, 118-134, 750 mg), intermediario 2 (908 mg, 3,29 mmol), Pd₂(dba)₃ (290 mg, 0,33 mmol), SPhos (132 mg, 0,33 mmol), t-BuOK (750 mg, 6,70 mmol) y dioxano (10 ml) se agitó a 100 °C durante 4 h. La mezcla se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 2 (550 mg, rendimiento del 37 % para 2 etapas) como un sólido amarillo.

2. Una mezcla de 2 (550 mg, 1,28 mmol), LiOH (61,0 mg, 2,56 mmol), MeOH (3 ml) y H₂O (3 ml) se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se acidificó con HCl 2 N hasta pH 4-5, lo que dio lugar a un precipitado. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 3 (170 mg, rendimiento del 32 %) como un sólido blanquecino.

3. Una mezcla de 3 (170 mg, 0,41 mmol), HATU (250 mg, 0,62 mmol), DIEA (280 mg, 2,17 mmol), NH₄Cl (134 mg, 2,5 mmol) y DMF (2 ml) se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó por prep-TLC para dar el intermediario 16 (130 mg, rendimiento del 76 %) como un sólido amarillo.

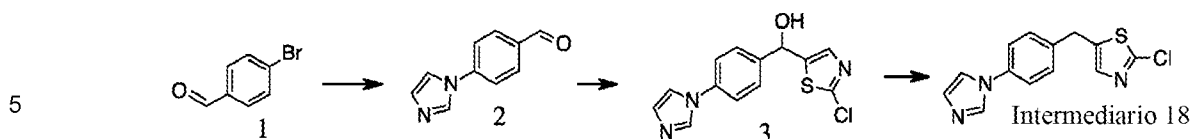
Preparación del intermediario 17



1. A una solución de 1 (J. Med. Chem. 42, 1, 118-134, 227 mg, 1 mmol) en dioxano (20 ml) se añadió el intermediario 3 (300 mg, 1,1 mmol), Pd₂(dba)₃ (72 mg, 0,08 mmol), SPhos (65 mg, 0,16 mmol) y t-KOBU (340 mg, 3 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 20 h bajo atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió a TA y se añadieron LiOH (0,4 g, 10 mmol) y agua (4 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 h, se enfrió y se acidificó con HCl 1 N hasta pH ≈ 5. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos se concentraron para dar un aceite crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2 como un sólido amarillo pálido (0,31 g, 74 %).

2. A una solución de 2 (50 mg, 0,12 mmol) en DMF (2 ml) se añadió DIEA (25 mg, 0,18 mmol), HATU (0,69 g, 0,18 mmol) y NH₄Cl (7,1 mg, 0,13 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se trató con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un aceite crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el intermediario 17 como un sólido blanco (11,2 mg, 22,4 %).

Preparación del intermediario 18

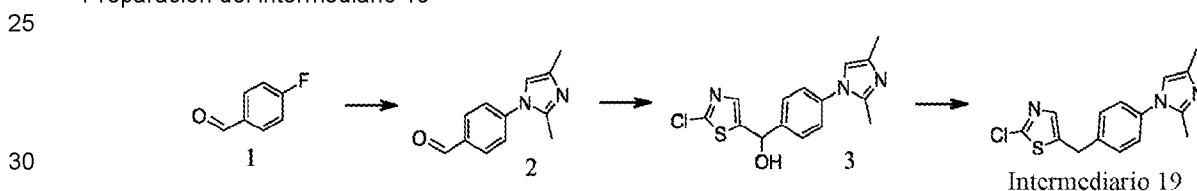


1. A una solución de 1 (20 g, 108,1 mmol) en DMF seco (200 ml) se añadieron 1H-imidazol (8,1 g, 118,9 mmol), Cs₂CO₃ (38,7 g, 118,9 mmol), CuI (2 g), 18-crona-6 (2 g). La solución resultante se agitó a 80 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con agua y se extrajo con EA. Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un aceite crudo. El producto crudo se purificó por recristalización para proporcionar 2 (11 g, 59,2 %).

2. A una solución de 2-clorotiazol (3,8 g, 32 mmol) en THF seco (50 ml) se añadió gota a gota n-BuLi (14 ml, 34,9 mmol) a -78 °C bajo atmósfera de N₂. Después de 1 hora se añadió gota a gota una solución de 2 (5 g, 29,1 mmol) a -78 °C. La solución resultante se dejó calentar lentamente hasta TA. La reacción se extinguió con una solución de NH₄Cl y se extrajo con EA. Los extractos combinados se concentraron para dar un aceite crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 3 (3,5 g, 41,4 %).

3. A una solución de 3 (3,5 g, 12,0 mmol) en DCE (60 ml) a 0 °C se añadió lentamente TFA (9 ml, 120 mmol) y TES (5,8 ml, 36 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante 3 h. La reacción se extinguió con H₂O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró para dar un aceite crudo y se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el intermediario 18 (1,8 g, 54,4 %).

Preparación del intermediario 19

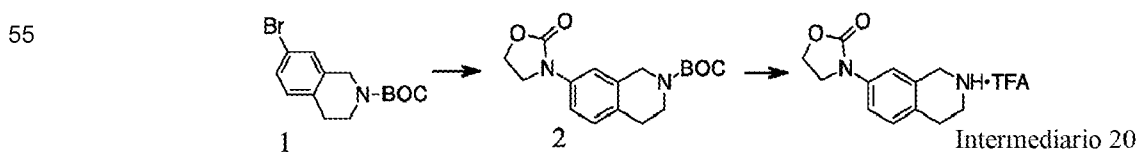


1. A una solución de 1 (6,20 g, 50 mmol) y 2,4-dimetil-1H-imidazol (7,20 g, 75 mmol) en DMF (100 ml) se añadió Cs₂CO₃ (48,70 g, 150 mmol). La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 2 h. Se enfrió a TA, se filtró y el filtrado se vertió en agua, se extrajo con CH₂Cl₂, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, para dar 2 (1,80 g, rendimiento del 18 %) como un aceite marrón. MS (ESI): masa calculada para C₁₂H₁₂N₂O 200,24, m/z encontrada 200,9 [M+H]⁺.

2. A una solución de 2-clorotiazol (1,20 g, 10 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C se añadió gota a gota n-BuLi (2,4 M, 5,5 ml) bajo atmósfera de N₂. Después de 1 h, se añadió gota a gota una solución de 2 (1,80 g, 9 mmol) en THF (20 ml). La reacción se calentó lentamente hasta TA y se agitó durante la noche. La mezcla se extinguió con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 3 (1,83 g, rendimiento del 64 %) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para C₁₅H₁₄ClN₃OS 319,81, m/z encontrada 319,8 [M+H]⁺.

3. Una mezcla de 3 (1,83 g, 5,7 mmol), TES (9 ml) en TFA (18 ml) se agitó a 60 °C durante 3 h. Luego se concentró y el residuo se diluyó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con CH₂Cl₂, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el intermediario 19 (1,20 g, rendimiento del 69,0 %) como un aceite marrón. MS (ESI): masa calculada para C₁₅H₁₄ClN₃S 303,81, m/z encontrada 303,8 [M+H]⁺.

Preparación del intermediario 20

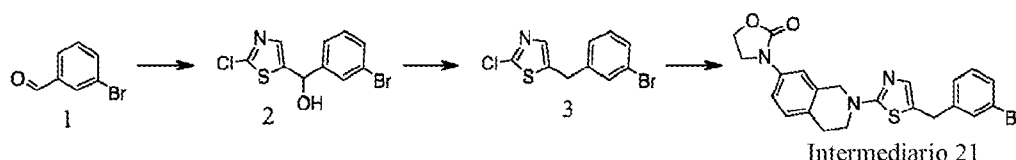


1. Una mezcla de 1 (Key Organics, 5,68 g, 0,018 mol), oxazolidin-2-ona (4,7 g, 0,054 mol), Pd₂(dba)₃ (8,23 g, 0,009 mol), S-phos (3,69 g, 0,009 mol) y t-BuOK (6,0 g, 0,054 mol) en 1,4-dioxano seco (150 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2 (5,02 g,

rendimiento del 88 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{22}N_2O_4$ 318,37, m/z encontrada 340,8 $[M+H]^+$.

2. A una solución de 2 (5,02 g, 16 mmol) en DCM (100 ml) se añadió TFA (25 ml). La reacción se agitó a TA durante 6 h. Luego la reacción se concentró para proporcionar un producto crudo. Se disolvió con DCM y se diluyó con éter de petróleo. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con éter de petróleo y se secó para proporcionar el intermediario 20 (3,50 g, 70 %), MS (ESI): masa calculada para $C_{14}H_{15}F_3N_2O_3$ 316,28, m/z encontrada 218,9 $[M+H]^+$.

Preparación del intermediario 21

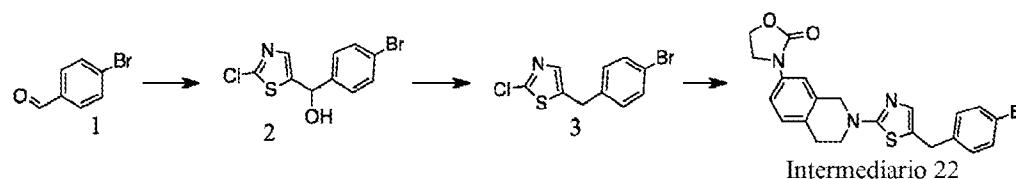


1. A una solución de 2-clorotiazol (5,76 g, 48 mmol) en THF seco (200 ml) a -78°C se añadió gota a gota n-BuLi (2,4 M, 25,0 ml, 60 mmol) bajo atmósfera de N_2 . Después de 0,5 h, se añadió gota a gota una solución de 1 (8,00 g, 43 mmol) en THF (50 ml). La reacción se calentó lentamente hasta TA. La mezcla se extinguió con NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 2 (8,50 g, rendimiento del 64 %) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{10}H_7BrClNOS$ 304,59, m/z encontrada 305,7 $[M+H]^+$.

2. Una mezcla de 2 (8,50 g, 27,9 mmol) en TES (20 ml) y TFA (60 ml) se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con DCM y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 3 (7,00 g, rendimiento del 86,9 %) como un aceite marrón. MS (ESI): masa calculada para $C_{10}H_7BrClNS$ 288,59, m/z encontrada 289,6 $[M+H]^+$.

3. A una solución de 3 (3,00 g, 10,4 mmol) en DMSO (30 ml) se añadió el intermediario 20 (3,45 g, 10,4 mmol) y K_2CO_3 (4,31 g, 31,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 3 h. La reacción se enfrió a TA, se vertió en agua helada y se extrajo con CH_2Cl_2 , la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermediario 21 (2,10 g, rendimiento del 42,9 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{20}BrN_3O_2S$ 470,39, m/z encontrada 470,5 $[M+H]^+$.

Preparación del intermediario 22

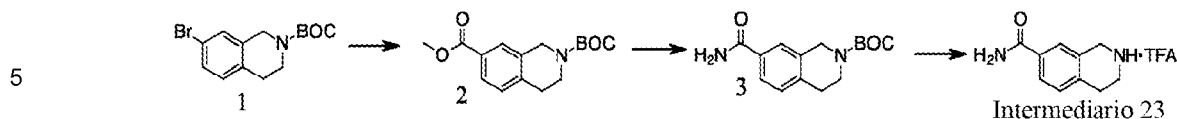


1. A una solución de 2-clorotiazol (5,76 g, 48 mmol) en THF seco (40 ml) se añadió gota a gota n-BuLi (2,4 M, 20,0 ml, 48 mmol) a -78°C bajo atmósfera de N_2 . Después de 1 h, se añadió gota a gota la solución de 1 (7,40 g, 40 mmol) en THF (40 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta TA y se agitó durante la noche. Luego se extinguió con NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 2 (8,00 g, rendimiento del 66 %) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{10}H_7BrClNOS$ 304,59, m/z encontrada 305,7 $[M+H]^+$.

2. Una mezcla de (4-bromofenil) (2-clorotiazol-5-il) metanol (8,00 g, 26,4 mmol) y TES (18 ml) en TFA (50 ml) se agitó a TA durante 2 h. Luego se concentró y el residuo se diluyó con $NaHCO_3$ ac. sat., se extrajo con DCM y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 3 (7,20 g, rendimiento del 94,7 %) como un aceite marrón. MS (ESI): masa calculada para $C_{10}H_7BrClNS$ 288,59, m/z encontrada 289,6 $[M+H]^+$.

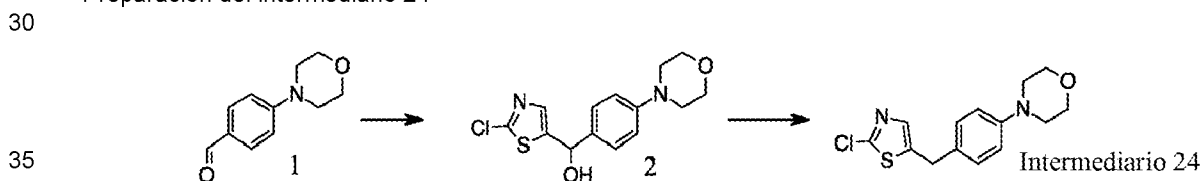
3. A una solución de 3 (3,10 g, 11 mmol) en DMSO (30 ml) se añadieron el intermediario 20 (3,5 g, 11 mmol) y K_2CO_3 (4,56 g, 33 mmol). La reacción se agitó a 140°C durante 3 h. La reacción se enfrió a TA y luego se vertió en agua helada y se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó sobre Na_2SO_4 . Las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar un producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el intermediario 22 (4,78 g, rendimiento del 92 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{20}BrN_3O_2S$ 470,39, m/z encontrada 470,7 $[M+H]^+$.

Preparación del intermediario 23



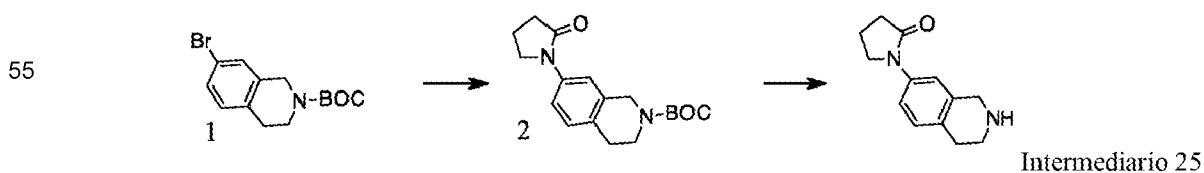
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- Una mezcla de 1 (Key Organics, 15 g, 48 mmol), TEA (9,7 g, 96 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (2,8 g, 3,84 mmol) en MeOH (200 ml) y MeCN (50 ml) en una bomba se purgó 3 veces con CO y luego se calentó a 100 °C durante 24 h bajo una presión de 120 atm de CO. La mezcla se enfrió, se filtró a través de Celite, la torta de filtración se lavó con EA y el filtrado se concentró para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2 (11,5 g, rendimiento del 82,1 %) como un aceite. MS (ESI): masa calculada para C₁₆H₂₁NO₄ 291,15, m/z encontrada 313,9 [M+Na]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,68 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,51 (s, 9H).
 - A una solución de 2 (10,8 g, 37 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió MeOH saturado con NH₃ (250 ml). La reacción se agitó a 120 °C durante 60 h en una bomba, se enfrió a TA y se concentró para proporcionar un producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 3 (8,4 g, rendimiento del 81,9 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para C₁₅H₂₀N₂O₃ 276,34, m/z encontrada 298,9 [M+Na]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ ppm 7,89 (s, 1H), 7,69 - 7,67 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,56 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H).
 - A una solución de 3 (8,4 g, 30,3 mmol) en DCM (20 ml) se añadió TFA (12 ml). La reacción se agitó a TA durante 6 h, se concentró para proporcionar un producto crudo. Se disolvió con DCM y se diluyó con PE lo que dio como resultado un precipitado que se recogió por filtración. La torta de filtración se lavó con EA y se secó al vacío para proporcionar el intermediario 23 (6,3 g, 71,4 %), MS (ESI): masa calculada para C₁₂H₁₃F₃N₂O₃ 290,24, m/z encontrada 177,0 [M+H]⁺.

Preparación del intermediario 24



- 40
- 45
- 50
- A una solución de 2-clorotiazol (1,24 g, 10,35 mmol) en THF seco (50 ml) a -78 °C se añadió gota a gota n-BuLi (2,4 M, 4,8 ml) bajo atmósfera de N₂. Después de 0,5 h, se añadió gota a gota una solución de 1 (Sigma-Aldrich, 1,80 g, 9,41 mmol) en THF seco (10 ml). La reacción se calentó lentamente hasta TA. La mezcla se extinguió con NH₄Cl ac. y se extrajo con DCM y se secó sobre Na₂SO₄. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2 (2,00 g, rendimiento del 68,36 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para C₁₄H₁₅ClN₂O₂S 310,80, m/z encontrada 311,4 [M+H]⁺.
 - Una mezcla de 2 (2,0 g, 6,44 mmol), TES (10 ml) y TFA (30 ml) se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se lavó con NaHCO₃ ac. y se extrajo con DCM (30 ml x 3) y se secó sobre Na₂SO₄. Los extractos combinados se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el intermediario 24 (1,1 g, rendimiento del 57,94 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para C₁₄H₁₅ClN₂OS 294,8, m/z encontrada 295,4 [M+H]⁺.

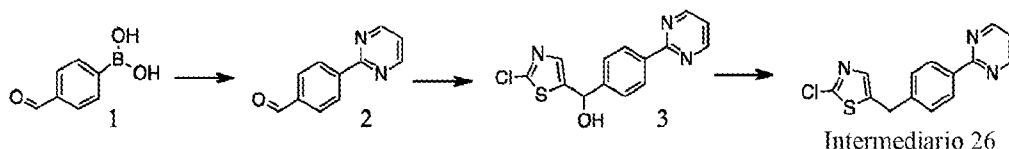
Preparación del intermediario 25



- 60
- 65
- Una mezcla de 1 (Key Organics, 5,0 g, 16,01 mmol), pirrolidin-2-ona (4,09 g, 48,03 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,17 g, 1,6 mmol), S-Phos (1,31 g, 3,2 mmol) y t-BuOK (5,38 g, 48,03 mmol) en 1,4-dioxano seco (200 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2 (3,2 g, 63,17 %) como un sólido blanco. masa calculada para C₁₈H₂₄N₂O₃ 316,40, m/z encontrada 316,8 [M+H]⁺.

2. Una mezcla de 2 (3,2 g, 10,11 mmol), DCM (40 ml) y TFA (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se concentró y el residuo se lavó con NaHCO_3 ac. y se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 . Los extractos combinados se concentraron para dar un producto crudo, que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el intermediario 25 (1,05 g, rendimiento del 48,02 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ 216,28, m/z encontrada 216,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación del intermediario 26

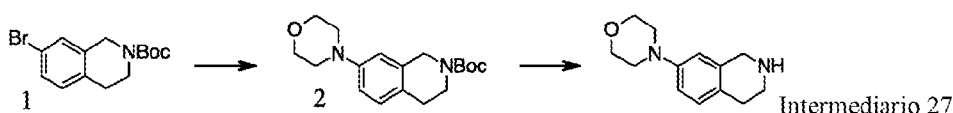


1. Una mezcla de 1 (Sigma-Aldrich, 4 g, 26,7 mmol), 2-bromopirimidina (3,51 g, 22,1 mmol), NaHCO_3 (6,73 g, 80,1 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (766 mg, 0,663 mmol) en DME/ H_2O (100 ml/50 ml) se agitó a 90°C durante 18 h bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se filtró a través de Celite y la torta de filtración se lavó con EA y el filtrado se concentró. La mezcla resultante se extrajo con EA y los extractos combinados se lavaron con salmuera, agua y se secaron con Na_2SO_4 . La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2 (3,84 g, rendimiento del 78,1 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ 184,20, m/z encontrada 185,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2. A una solución de 2-clorotiazol (2,69 g, 22,7 mmol) en THF seco (80 ml) a -78°C se añadió gota a gota $n\text{-BuLi}$ (2,4 M, 9,9 ml, 23,75 mmol) bajo N_2 . Después de 1 h se añadió gota a gota a la mezcla una solución de 2 (3,8 g, 20,6 mmol, 106 ml de THF). La reacción se calentó lentamente hasta TA y se agitó durante 18 h. La mezcla resultante se extinguió con NH_4Cl ac. y se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 . La solución orgánica se concentró para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 3 (4,65 g, rendimiento del 74,2 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{OS}$ 303,76, m/z encontrada 303,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3. A una solución de 3 (3 g, 9,87 mmol) y TFA (11,3 g, 98,7 mmol) en DCE seco a 0°C se añadió gota a gota TES (3,42 g, 29,6 mmol) y la reacción se agitó durante 8 h a 60°C . La mezcla se enfrió y se concentró. El residuo resultante se trató con NaHCO_3 saturado, se extrajo con EA y los extractos combinados se lavaron con salmuera, agua y se secaron con Na_2SO_4 . Se eliminó el solvente para proporcionar el producto crudo que se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el intermediario 26 (1,2 g, rendimiento del 42,2 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{S}$ 287,77, m/z encontrada 287,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

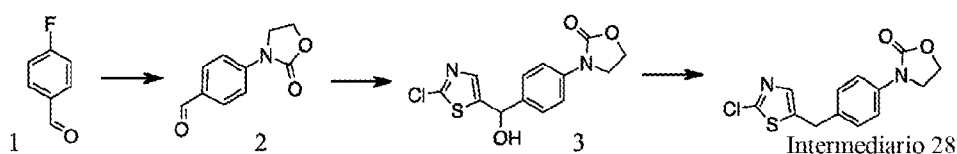
Preparación del intermediario 27



1. Una mezcla de 1 (2,00 g, 6,4 mmol), morfolina (1,80 g, 20,6 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,0 g, 2,2 mmol), S-Phos (1,20 g, 3,0 mmol) y K_2CO_3 (2,80 g, 20 mmol) en 1,4-dioxano seco (80 ml) se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2 (1,30 g, 64 %) como un aceite amarillo. masa calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ 318,19, m/z encontrada 319,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2. Una mezcla de 2 (1,30 g, 5 mmol) y TES (5 ml) en TFA (10 ml) se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se concentró y el residuo se trató con NaHCO_3 ac. sat., se extrajo con CH_2Cl_2 y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró para dar el intermediario 27 (1,4 g, producto crudo) como un aceite marrón. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ 218,14, m/z encontrada 219,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación del intermediario 28

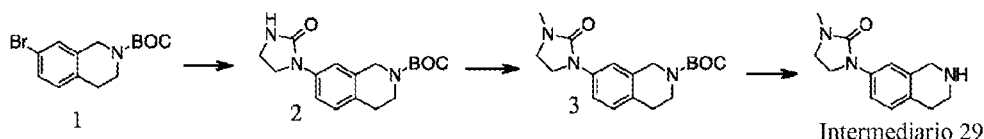


1. A una solución de 1 (4,46 g, 36 mmol) en DMF (100 ml) se añadió oxazolidin-2-ona (2,61 g, 30 mmol) y Cs_2CO_3 (11,74 g, 36 mmol). La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se filtró, el filtrado se vertió en agua y la mezcla se extrajo con EA. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para dar 2 (4,17 g, rendimiento del 70 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3$ 191,19, m/z encontrada 192,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2. A una solución de 2-clorotiazol (0,86 g, 7,2 mmol) en THF (25 ml) a -78 °C se añadió gota a gota n-BuLi (3 ml, 7,2 mmol). Después de 1 h, se añadió gota a gota una solución de 2 (1,06 g, 5,5 mmol) en THF (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se extinguió con ac. sat. NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar 3 (crudo, 1,8 g) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ 310,75, m/z encontrada 311,21 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3. Una mezcla de 3 (0,1 g, 0,32 mmol) y TES (0,5 ml) en TFA (1 ml) se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el intermediario 28 (78 mg, rendimiento del 82 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ 294,75, m/z encontrada 295,19 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación del intermediario 29

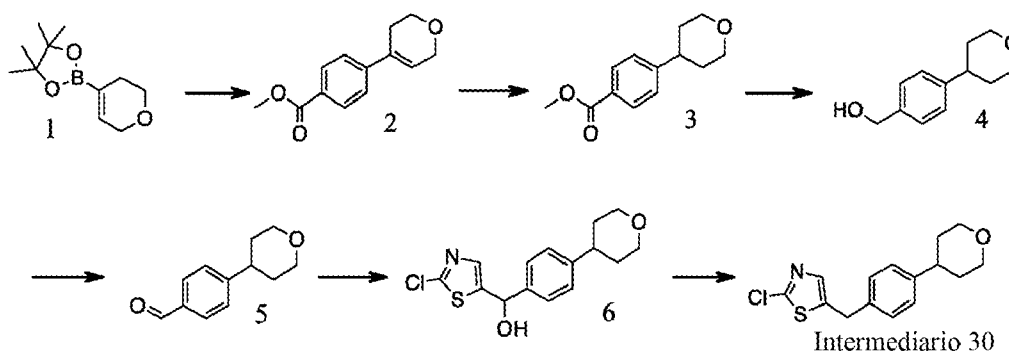


1. Una mezcla del compuesto 1 (Key Organics, 5,40 g, 17,4 mmol), imidazolidin-2-ona (4,50 g, 52,3 mmol), t-BuOK (5,75 g, 51,3 mmol), CuI (2,52 g, 13,2 mmol) y (S, S)-N, N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano (0,83 g, 6,5 mmol) en DMF (200 ml) se agitó a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró y se concentró para proporcionar 2 (5,1 g, 92 %) como un aceite amarillo. masa calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ 317,39, m/z encontrada 317,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2. A una solución de 2 (1,50 g, 4,7 mmol) en THF a 0 °C (40 ml) se añadió NaH (200 mg, 13,8 mmol). Después de 0,5 h, se añadió gota a gota una solución de yodometano (1,41 g, 9,9 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta TA y se agitó a 60 °C durante 4 h. La reacción se extinguió con agua y se extrajo con EA, los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar 3 (1 g, 64 %). masa calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ 331,42 m/z encontrada 332,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3. Una mezcla de 3 (2 g, 6 mmol) y TFA (9 ml) en DCM (40 ml) se agitó a TA durante 2 h. Luego se concentró y el residuo se diluyó con NaHCO_3 ac. sat., se extrajo con CH_2Cl_2 y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el intermediario 29 (1,1 g) como un aceite marrón. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ 231,3, m/z encontrada 231,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación del intermediario 30



1. Un recipiente que contiene una mezcla de 4-bromobenzoato de metilo (1,1 g, 5,12 mmol), 1 (Sigma-Aldrich, 1,1 g, 5,24 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (299 mg, 0,41 mmol) y K_2CO_3 (1,412 g, 10 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y H_2O (1 ml) se purgó con N_2 tres veces y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 16 h. Se enfrió a TA, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 2 (940 mg, rendimiento del 93 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$ 218,25, m/z encontrada 219,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2. Una mezcla de 2 (940 mg, 4,31 mmol) y Pd/C (250 mg) en EtOAc (40 ml) se agitó a TA durante 16 h bajo atmósfera de H_2 . La mezcla se filtró y se concentró para dar 3 (948 mg, rendimiento del 100 %) como un aceite incoloro. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ 220,27, m/z encontrada 221,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

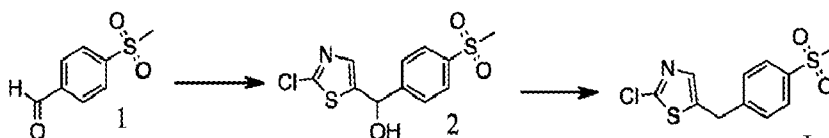
3. Se añadió LiAlH_4 (160 mg, 4,09 mmol) a una solución de 3 (900 mg, 4,09 mmol) en THF seco (15 ml) a 0°C . La mezcla se calentó a TA y se agitó durante 2 h, se enfrió a 0°C y se extinguió con ac. sat. NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar 4 (765 mg, rendimiento del 97 %) como un aceite amarillo.

4. A una solución de 4 en DCM (8 ml) se añadió reactivo de Dess-Martin (70 mg, 0,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 5 (15,5 mg, rendimiento del 78 %) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$ 190,24, m/z encontrada 191,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5. Se añadió gota a gota n-BuLi (1,45 ml, 3,47 mmol, 2,4 M) a la solución de 2-clorotiazol (416 mg, 3,47 mmol) en THF (3 ml) a -78°C . Después de 30 min, se añadió gota a gota una solución de 5 (600 mg, 3,16 mmol) en THF (6 ml) y la mezcla resultante se calentó a TA y se agitó durante la noche. La mezcla se extinguió con NH_4Cl ac. sat., se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para dar 6 (860 mg, rendimiento del 88 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{S}$ 309,81, m/z encontrada 309,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6. Una mezcla de 6 (690 mg, 2,23 mmol), TES (2 ml) y TFA (2 ml) se agitó a TA durante 2 h bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con NaHCO_3 ac. sat., se extrajo con DCM. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el intermediario 30 (566,6 mg, rendimiento del 87 %) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClNOS}$ 293,81, m/z encontrada 294,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación del intermediario 31

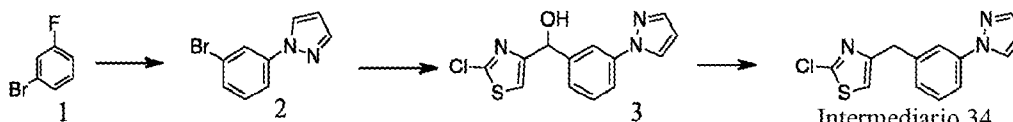


Intermediario 31

1. A una solución de 2-clorotiazol (3,59 g, 29,9 mmol) en THF seco (94 ml) a -78°C se añadió gota a gota n-BuLi (2,4 M en hexano, 13,0 ml, 31,2 mmol) bajo atmósfera de N_2 . Después de 1 h, se añadió gota a gota una solución de 1 (Enamina, 5 g, 27,2 mmol) en THF seco (200 ml). La reacción se calentó a TA y se agitó durante 18 h. La mezcla se extinguió con ac. saturada. NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2 (1,6 g, rendimiento del 19,4 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2\text{S}_2$ 303,78, m/z encontrada 303,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2. A una solución de 2 (1,6 g, 5,26 mmol) en TFA (12 ml) se añadió gota a gota TES (3 g, 26,3 mmol) durante 15 min. La reacción se agitó a 70°C durante 2 h, se extinguió con NaHCO_3 saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el intermediario 31 (1,3 g, rendimiento del 85,8 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2\text{S}_2$ 287,78, m/z encontrada 287,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación del intermediario 34



Intermediario 34

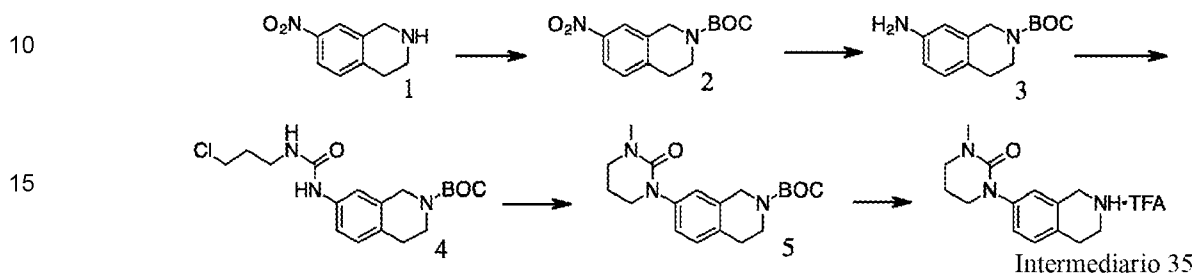
1. A una solución de 1H-pirazol (5,86 g, 86,2 mmol) en DMF anhidro (50,0 ml) se añadió NaH (60 %, 10,3 g, 258,6 mmol) bajo atmósfera de N_2 y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 h. Luego se añadió 1 (15,1 g, 86,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 3 h. La reacción se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2 (4,0 g, rendimiento del 21 %) como un aceite incoloro.

2. A una solución de 2 (2,66 g, 18,0 mmol) en THF seco (50 ml) se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexano, 7,2 ml, 18,0 mmol) a -78°C bajo atmósfera de N_2 . Después de 1 h, se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-4-tiazolcarboxaldehído (Sigma-Aldrich, 4,00 g, 18,02 mmol) en THF (10 ml). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con NH_4Cl saturado y se extrajo con

EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron para dar un aceite crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 3 (420 mg, rendimiento del 8 %) como un aceite amarillo.

3. A una solución de 3 (400 mg, 1,44 mmol) en TFA (10 ml) se añadió TES (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 h. La reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el intermediario 34 (250 mg, rendimiento del 63 %) como un sólido amarillo.

Preparación del intermediario 35



1. A la mezcla de 1 (4 g, 22,5 mmol) en NaHCO_3 ac. sat. (50 ml) y THF (50 ml) se añadió BOC_2O (5,63 g, 25,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 2 (5,8 g, rendimiento del 93,5 %) como un sólido marrón. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ 278,31, m/z encontrada 301,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

2. Una mezcla de 2 (5,8 g, 20,9 mmol) y Pd/C (1,2 g) en EtOAc (60 ml) se agitó a TA durante 16 h bajo atmósfera de H_2 . La mezcla se filtró y se concentró para dar 3 (5 g, rendimiento del 96,7 %) como un aceite marrón. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ 248,33, m/z encontrada 271,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

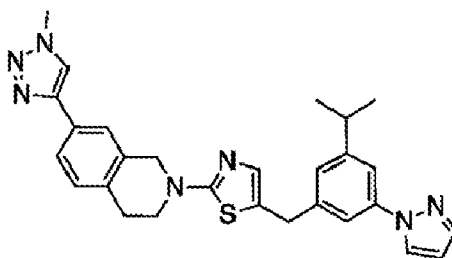
3. Una mezcla de 3 (2 g, 8,06 mmol) e isocianato de 3-cloropropilo (1,16 g, 9,68 mmol) en DCM seco (20 ml) se agitó a TA durante 16 h. Luego se concentró y el residuo se lavó con una mezcla de EA/PE (1/50), se filtró y el sólido obtenido se secó al vacío para dar 4 (2,8 g, rendimiento del 95 %) como un sólido marrón. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_3$ 367,87, m/z encontrada 368,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4. A la solución de 4 (2,7 g, 7,4 mmol) en THF (270 ml) a 0 °C se añadió en porciones NaH (888 mg, 22,2 mmol). Luego se calentó a TA y se agitó durante 16 h. El volumen se redujo a aproximadamente 40 ml y se enfrió a 0 °C y se añadió MeI (1,58 g, 11,1 mmol) y la mezcla resultante se calentó a TA y se agitó durante 16 h. La mezcla se extinguió con agua, se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, se eluyó para dar 5 (2,4 g, rendimiento del 96 %) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ 345,44, m/z encontrada 346,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5. A la solución de 5 (2,4 g, 6,96 mmol) en DCM (15 ml) se añadió TFA (15 ml). Después de agitar durante 16 h, se concentró y el residuo se lavó con EtOAc, se filtró y se secó al vacío para dar el producto deseado intermediario 35 (2,2 g, rendimiento del 88 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 359,35, m/z encontrada 246,0 $[\text{M}-\text{TFA}+\text{H}]^+$.

Ejemplos

Ejemplo 1.

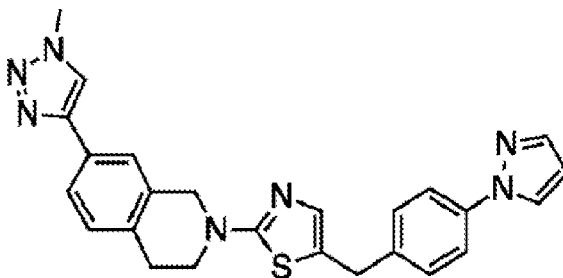


1. A una solución del intermediario 7 (346 mg, 1,09 mmol) en DMSO (10 ml) se añadieron el intermediario 9 (329 mg, 1,31 mmol) y K_2CO_3 (300 mg, 2,18 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante la noche y se enfrió a TA. La mezcla se trató con agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar un aceite crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 90,36 mg del Ejemplo 1. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,3-1,4 (d, 6 H), 3,0-3,1 (m, 2 H), 3,6-3,8 (m, 2 H), 4,1 (s, 2 H), 4,2-4,3 (s, 2 H), 4,8-4,9 (s, 2 H), 6,5 (s, 1 H), 7,0-7,1 (s, 1 H), 7,1-7,2 (s, 1 H), 7,4-7,5 (s, 1 H), 7,5-7,6 (s, 1 H), 7,7,6-7,7 (d, 1 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,8-7,9 (s, 1 H), 7,9-8,0 (s, 1H). LC-MS: m/z=496,5 (M+1) $^+$.

Ejemplo 2.

5

10



15

20

25

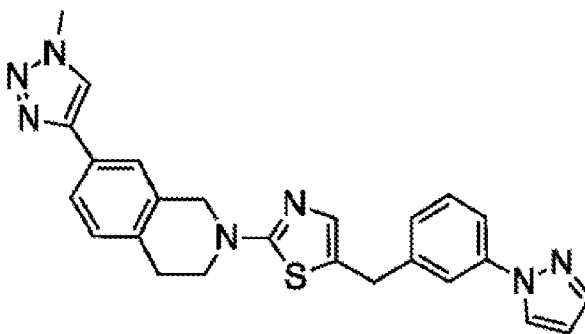
1. Una mezcla del intermediario 9 (100 mg, 0,40 mmol), intermediario 3 (121 mg, 0,44 mmol), Pd₂(dba)₃ (36,6 mg, 0,04 mmol), SPhos (16,4 mg, 0,04 mmol) y t-BuOK (123 mg, 1,10 mmol) en dioxano (2,00 ml) se agitó a 95 °C durante 2 h. La reacción se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó por prep-HPLC para dar el Ejemplo 2 (45,9 mg, rendimiento del 25 %) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,91 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,67 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,04 (2H, s), 4,08 (3H, s), 4,60 (2H, s), 6,53 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,03 (1H, s), 7,25 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,63-7,73 (3H, m), 7,77 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,46 (2H, d, J = 2,0 Hz). MS calculada: 453,2; MS encontrada: 454,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 3.

30

35

40



45

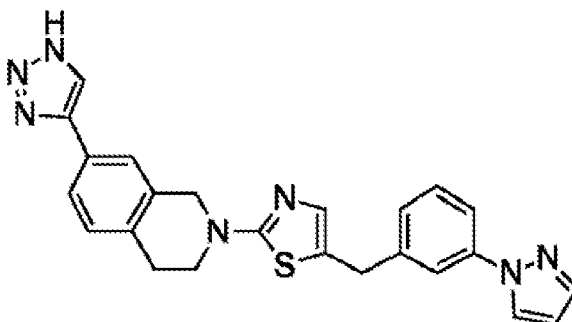
1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 1, el intermediario 9 y el intermediario 2 se hicieron reaccionar para proporcionar 11,03 mg del Ejemplo 3. (9,58 mg) RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 3,0-3,1 (m, 2 H), 3,7-3,8 (m, 2 H), 4,1 (s, 2 H), 4,4,3 (s, 2 H), 4,6 (s, 2 H), 6,5 (s, 1 H), 7,0-7,1 (s, 1 H), 7,1-7,3 (m, 2H), 7,3 (s, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 7,5-7,7 (m, 4H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,8-7,9 (s, 1 H), 7,9-8,0 (s, 1 H). LC-MS: m/z=454,4 (M+1)⁺.

Ejemplo 4.

50

55

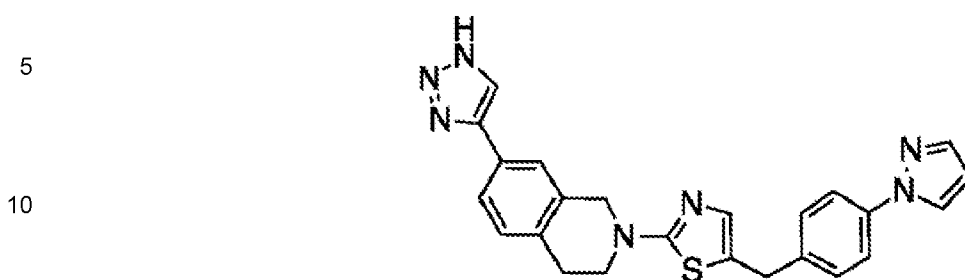
60



65

1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 1, el intermediario 10 y el intermediario 2 se hicieron reaccionar para proporcionar 11,03 mg del Ejemplo 4. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 3,0-3,1 (m, 2 H), 3,6-3,8 (m, 2 H), 4,1 (s, 2 H), 4,8 (s, 2 H), 6,5 (s, 1 H), 7,7,1-7,3 (m, 5 H), 7,4-7,5 (m, 1 H), 7,6-7,7 (m, 3 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,8-7,9 (s, 1 H), 7,9-8,0 (s, 1 H). LC-MS: m/z=440,4 (M+1)⁺.

Ejemplo 5.

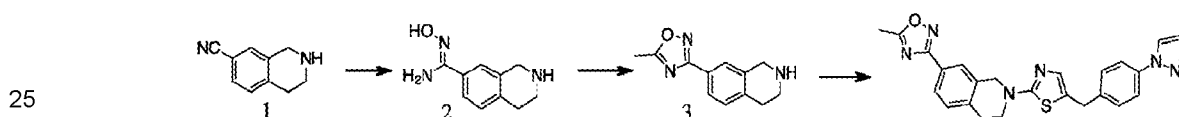


15

1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 1, el intermediario 10 y el intermediario 3 se hicieron reaccionar para proporcionar 30,02 mg del Ejemplo 5. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3,0-3,1 (m, 4H), 3,6-3,8 (m, 2 H), 4,1 (s, 2 H), 4,8-4,9 (s, 2 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 7,1-7,3 (m, 5 H), 7,4 (m, 1 H), 7,5-7,6 (m, 3 H), 7,7 (s, 1 H), 7,7,8 (s, 1 H), 7,9-8,0 (s, 1 H). LC-MS: $m/z=440,4$ ($\text{M}+1$) $^+$.

20

Ejemplo 6.



30

1. A una solución de 1 (Sigma-Aldrich, 158 mg, 1 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió NH_2OH (1,5 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla se enfrió y se concentró para dar 2 como un sólido blanco (0,19 g, 100 %).

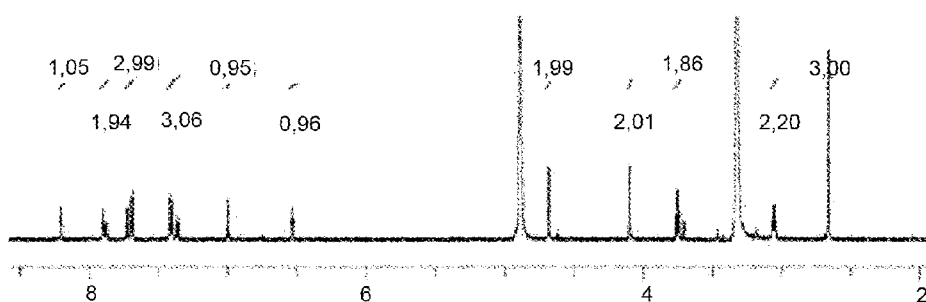
35

2. Una mezcla de 2 (0,19 g, 1 mmol) en Ac_2O (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió y se concentró y el residuo se disolvió en HCl conc. (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se concentró para dar 3 como un sólido blanco (0,4 g, 100 %).

40

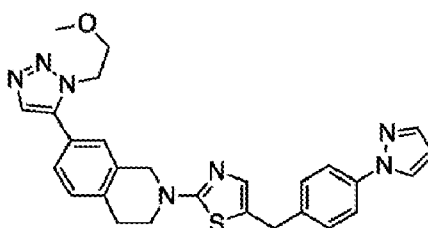
3. A una solución de 3 (20 mg, 0,5 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió el intermediario 3 (250 mg, 0,9 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (32 mg, 0,04 mmol), SPhos (30 mg, 0,07 mmol) y t-BuOK (165 mg, 0,75 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C y durante 20 h bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se concentraron para dar un aceite crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el Ejemplo 6 como un sólido amarillo (40 mg, 20 %). LC-MS: $m/z = 455,1$ ($\text{M}+1$) $^+$. RMN de ^1H (CD_3OD , 500 MHz):

45



Ejemplo 7.

60



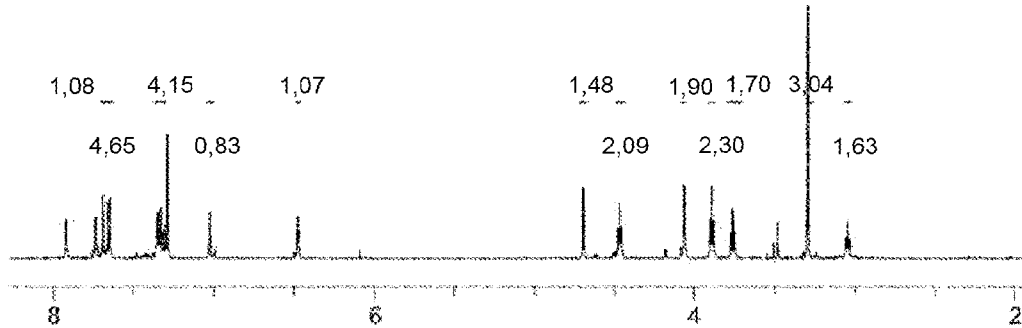
1. A una solución del intermediario 11 (82 mg, 0,3 mmol, 1 eq.) en dioxano (20 ml) se añadió el intermediario 3 (137 mg, 0,5 mmol, 1,6 eq.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18 mg, 0,027 mmol, 0,09 eq.), SPhos (18 mg, 0,04 mmol, 0,13 eq) y t-BuOK (330 mg, 3 mmol, 10 eq.). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 20 h

bajo atmósfera de N₂. La mezcla se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se concentraron para dar un aceite crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el Ejemplo 7 como un sólido amarillo (40 mg, 27 %). LC-MS: m/z = 498,2 (M+1)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD, 500 MHz):

5

10

15

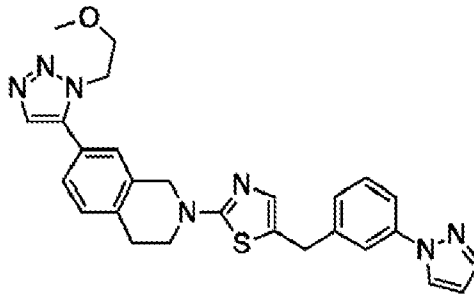


20

Ejemplo 8.

25

30



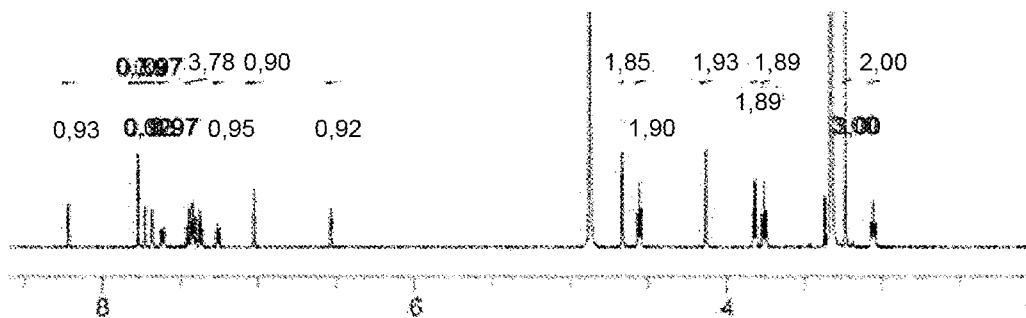
35

1. El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 7 mediante el uso del intermediario 2 en lugar del intermediario 3 y 5 eq. de t-BuOK para proporcionar el Ejemplo 8 como un sólido amarillo (90 mg, 27 %). LC-MS: m/z = 498,2 (M+1)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD, 500 MHz):

40

45

50

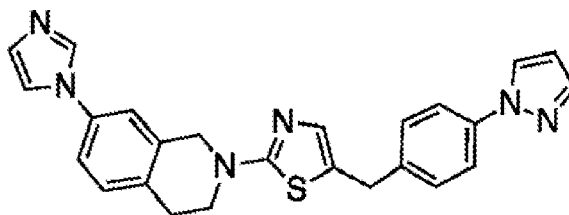


55

Ejemplo 9.

60

65

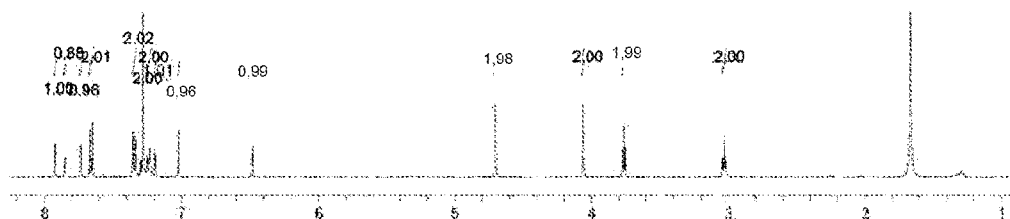


1. El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 7 mediante el uso del intermediario 12 en lugar del intermediario 11, 1 eq. del intermediario 3, 0,06 eq. de Pd₂(dba)₃, 0,07 eq. de SPhos y 2,4 eq. de t-BuOK para proporcionar el Ejemplo 9 como un sólido blanco (100 mg, 45,6 %). LC-MS: m/z = 439,2 (M+1)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz):

5

10

15

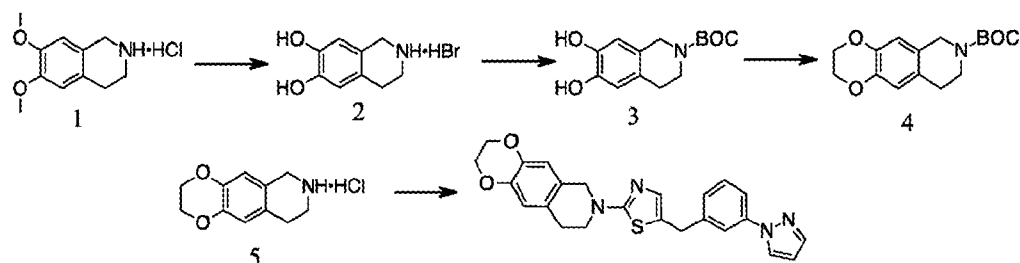


Ejemplo 10.

20

25

30



1. Una mezcla de 1 (Sigma-Aldrich, 2,03 g, 8,86 mmol) en 45 % de HBr en HOAc (15 ml) se calentó a 110 °C y se agitó durante 5 h. Después de enfriar a TA, el precipitado se filtró para proporcionar 2 como un sólido blanco (1,92 g, 88 %).

35

2. BOC₂O (1,88 g, 8,61 mmol) y se añadió gota a gota TEA (2,8 ml, 16,45 mmol) en THF (20 ml) a una suspensión de 2 (1,92 g, 7,83 mmol) en agua (6 ml). La mezcla se agitó a TA durante la noche. Después de la concentración, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La mezcla orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar 3 (1,8 g, 86,9 %).

40

3. A una solución de 3 (0,4 g, 1,5 mmol) en dioxano (20 ml) se añadió 1,2-dibromoetano (0,31 g, 1,66 mmol), NaOH 2 N ac. (5 ml, 10 mmol) y TBAB (20 mg, 0,16 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante la noche. La reacción se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar 4 (210 mg, 47,8 %).

45

4. A una solución de 4 (210 mg, 0,72 mmol) en DCM (20 ml) se añadió 4 M de HCl/dioxano (3 ml, 12 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche, luego se concentró para proporcionar 5 (150 mg, 92 %).

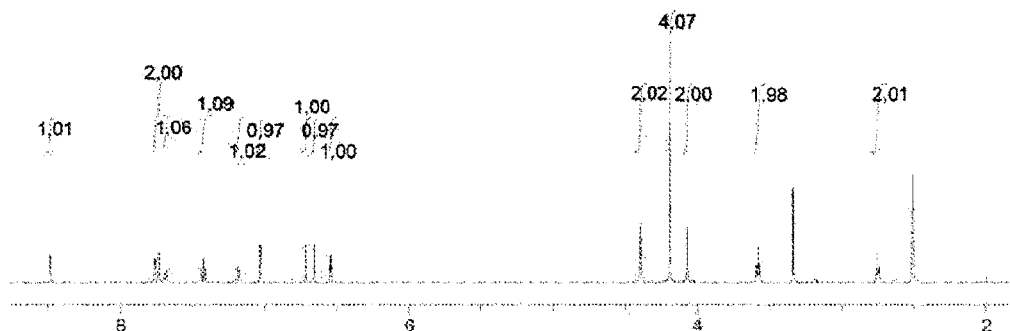
50

5. A una solución de 5 (137 mg, 0,6 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió el intermediario 2 (170 mg, 0,62 mmol), Pd₂(dba)₃ (55 mg, 0,06 mmol), SPhos (50 mg, 0,12 mmol) y t-KOBu (135 mg, 1,2 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 20 h bajo atmósfera de N₂. La mezcla se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron. El material resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el Ejemplo 10 como un sólido blanco (80 mg, 30 %). m/z = 431,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD, 500 MHz):

55

60

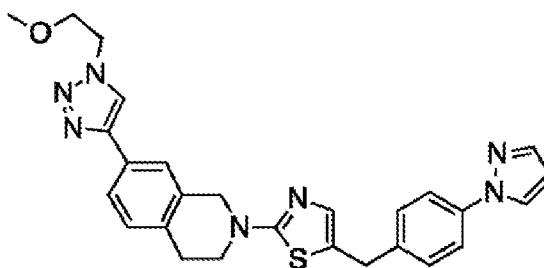
65



Ejemplo 11.

5

10



1. El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 7 mediante el uso del intermediario 14 en lugar del intermediario 11, 1 eq. del intermediario 3, 0,09 eq. de Pd₂(dba)₃, 0,16 eq. de SPhos y 3 eq. de t-BuOK para proporcionar el Ejemplo 11 (75,9 mg, 35 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,92 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,26 (3H, s), 3,67 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,77 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,04 (2H, s), 4,56 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,60 (2H, s), 6,52-6,53 (1H, m), 7,03 (1H, s), 7,25 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,65-7,67 (1H, m), 7,70-7,72 (2H, m), 7,76-7,78 (2H, m), 8,45 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,48 (1H, s). MS calculada: 497,2; MS encontrada: 498,2 [M+H]⁺.

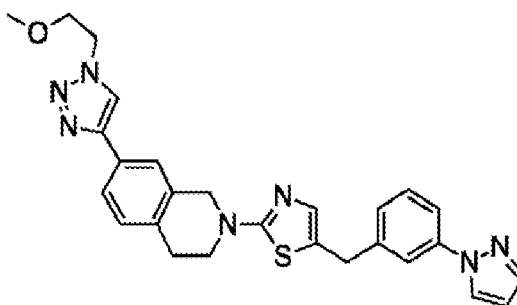
20

Ejemplo 12.

25

30

35



40

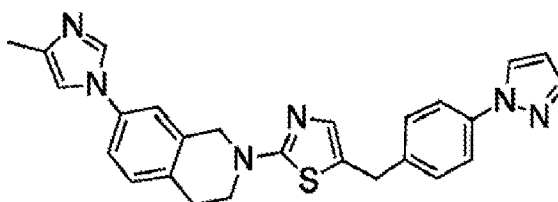
1. El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 7 mediante el uso del intermediario 14 en lugar del intermediario 11, 1 eq. del intermediario 2 en lugar del intermediario 3, 0,09 eq. de Pd₂(dba)₃, 0,18 eq. de SPhos y 3 eq. de t-BuOK para proporcionar el Ejemplo 12 (51,5 mg, 23 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,91 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,26 (3H, s), 3,67 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,77 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,08 (2H, s), 4,56 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,59 (2H, s), 6,54 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,06 (1H, s), 7,19 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,43 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,65-7,77 (5H, m), 8,48-8,49 (2H, m). MS calculada: 497,2; MS encontrada: 498,2 [M+H]⁺.

45

Ejemplo 13.

50

55

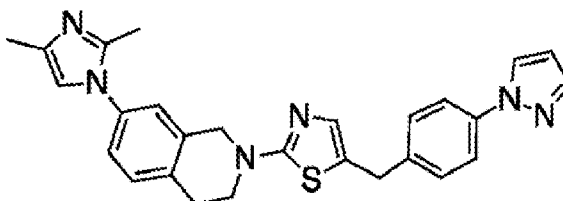


60

1. El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 7 mediante el uso del intermediario 15 en lugar del intermediario 11, 1 eq. del intermediario 3, 0,09 eq. de Pd₂(dba)₃, 0,2 eq. de SPhos y 2,8 eq. de t-BuOK para proporcionar el Ejemplo 13 (33,4 mg, rendimiento del 15 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,15 (3H, s), 2,91 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,66 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,04 (2H, s), 4,60 (2H, s), 6,53 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,03 (1H, s), 7,29 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,35-7,43 (4H, m), 7,51 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,72 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,77 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,08 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,4 Hz). MS calculada: 452,2; MS encontrada: 453,2 [M+H]⁺.

65

Ejemplo 14.

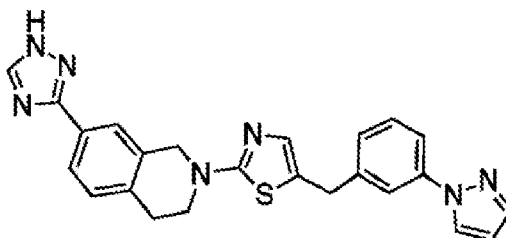


1. Una mezcla del intermediario 1 (100 mg, 0,38 mmol), intermediario 3 (115 mg, 0,42 mmol), Pd₂(dba)₃ (36,6 mg, 0,04 mmol), SPhos (32,9 mg, 0,08 mmol) y t-BuOK (128 mg, 1,14 mmol) en dioxano seco (4,00 ml) se agitó a 90 °C durante 4 h. Cuando se completó la reacción, se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por prep-HPLC para proporcionar el Ejemplo 14 (33,5 mg, rendimiento del 19 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,08 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,94 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,67 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,04 (2H, s), 4,59 (2H, s), 6,53 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,92 (1H, s), 7,03 (1H, s), 7,21 (1H, d, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,30-7,32 (2H, m), 7,36 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,77 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,4 Hz). MS calculada: 466,2; MS encontrada: 467,2 [M+H]⁺.

Preparación alternativa del ejemplo 14

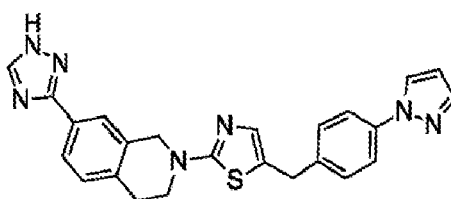
1. A una solución del intermediario 1 (25 g, 110 mmol) en DMSO (500 ml) se añadió el intermediario 3 (40 g, 145 mmol) y K₂CO₃ (45,54 g, 330 mmol). El matraz se purgó con N₂ tres veces y se agitó a 140 °C durante 2 h, se enfrió a TA, se diluyó con EA, se filtró, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, se eluyó para dar un material que se recristalizó con EtOAc para dar el Ejemplo 14 (21,8 g, rendimiento del 42,5 %) como un sólido blanquecino. MS (ESI): masa calculada para C₂₇H₂₆N₆S 466,61, m/z encontrada 466,8 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33-7,31 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,68 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

Ejemplo 15.

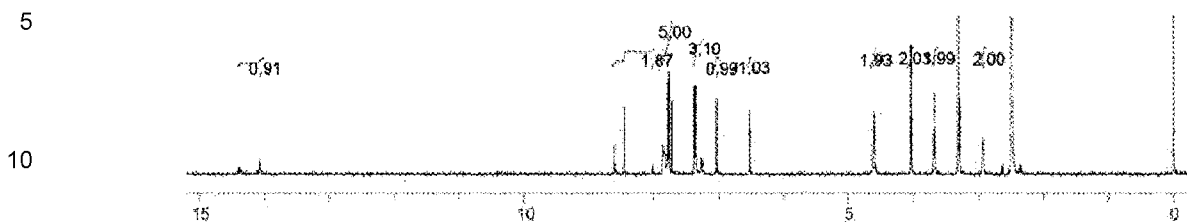


1. Una mezcla del intermediario 16 (130 mg, 0,31 mmol) y DMF-DMA (10 ml) se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en la mezcla de EtOH (10 ml) y N₂H₄*H₂O (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 0,5 h. La mezcla se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó por prep-HPLC para dar el Ejemplo 15 (11,0 mg, rendimiento del 8 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,92-2,94 (2H, m), 3,68 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,08 (2H, s), 4,61 (2H, s), 6,54 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,06 (1H, s), 7,18 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,25-7,30 (1H, m), 7,43 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,67-7,69 (1H, m), 7,73 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,77 (1H, s), 7,81-7,84 (2H, m), 8,49 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,58-8,62 (1H, m), 14,09-14,40 (1H, m). MS calculada: 439,2; MS encontrada: 440,1 [M+H]⁺.

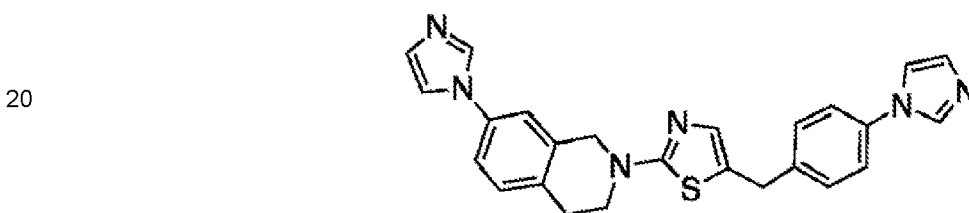
Ejemplo 16.



1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 15, el intermediario 17 (0,18 g, 0,43 mmol) se convirtió en el Ejemplo 16 como un sólido blanco (60 mg, 31 %). LC-MS: $m/z = 440,2$ ($M+1$)⁺. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz):



15 Ejemplo 17.

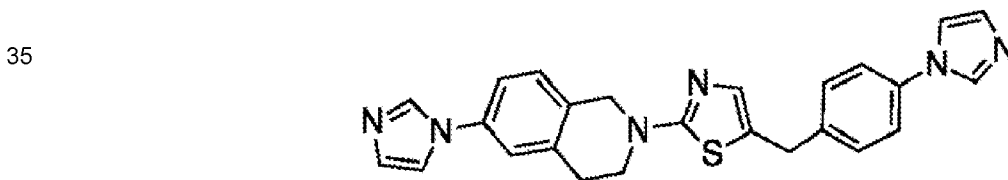


20

1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 1, el intermediario 18 y el intermediario 12 se hicieron reaccionar para proporcionar 19,6 mg del Ejemplo 17. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 3,0-3,1 (m, 2 H), 3,7-3,8 (m, 2 H), 4,1 (m, 2 H), 4,7-4,8 (s, 2 H), 7,0-7,1 (s, 1 H), 7,2-7,5 (m, 14 H), 7,8-7,9 (s, 2 H). LC-MS: $m/z=439,4$ ($M+1$)⁺.

25

30 Ejemplo 18.

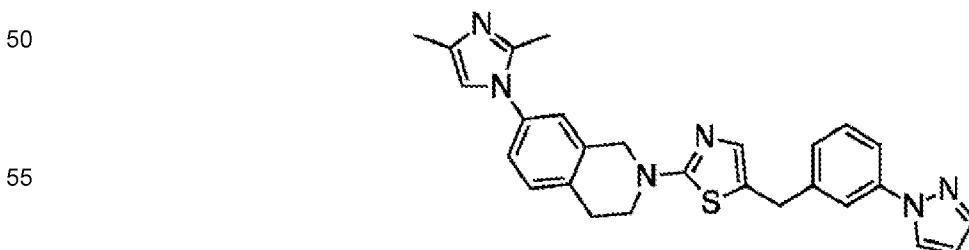


35

1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 1, 300 mg de intermediario 3 y 350 mg de intermediario 13 se convirtieron en el Ejemplo 18 (24,62 mg). RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 3,0-3,1 (m, 2 H), 3,7-3,8 (m, 2 H), 4,0-4,1 (m, 2 H), 4,6-4,7 (s, 2 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 6,9-7,0 (s, 1 H), 7,2 (s, 1 H), 7,3-7,4 (d, 2 H), 7,6-7,7 (d, 1 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,8-7,9 (s, 1 H), 7,9-8,0 (s, 1 H). LC-MS: $m/z=439,3$ ($M+1$)⁺.

40

45 Ejemplo 19.



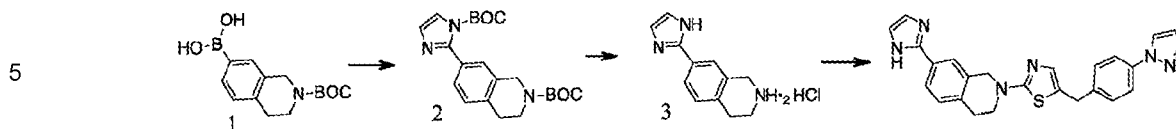
50

1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 7 mediante el uso del intermediario 1 en lugar del intermediario 11, 1,2 eq. del intermediario 2 en lugar del intermediario 3, 0,11 eq. de Pd₂(dba)₃, 0,22 eq. de SPhos y 3 eq. de t-BuOK proporcionaron el Ejemplo 19 (33,5 mg, rendimiento del 20 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,08 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,94 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,67 (2H, t, J = 2,0 Hz), 4,09 (2H, d, J = 4,8 Hz), 4,59 (2H, s), 6,54 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,91 (1H, s), 7,06-7,07 (1H, m), 7,20 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,29-7,35 (2H, m), 7,40-7,44 (1H, m), 7,69 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,73 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,76 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 2,8 Hz). MS calculada: 466,2; MS encontrada: 467,3 [$M+H$]⁺.

55

60

65



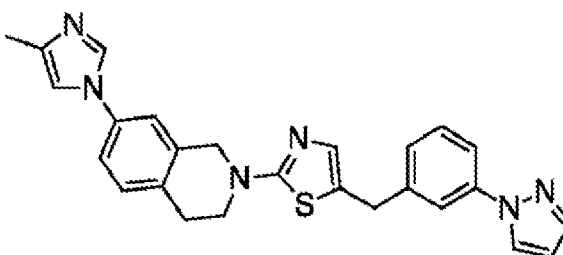
Ejemplo 20.

1. A una mezcla de 1 (Solicitud internacional PCT (2008), WO 2008079277 A, 4 g, 14 mmol) de 2-bromo-1H-imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (Grupo FCH, 1,8 g, 7 mmol) y NaOH (3 ml, 1,5 M) en tolueno (20 ml) y etanol (2 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,084 g, 0,14 mmol) bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a TA, se trató con agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un aceite crudo. El producto crudo se purificó por recristalización para proporcionar 2 (1,1 g, 38 %).

2. Una mezcla de 2 (1,1 g, 2,76 mmol) en HCl/Et₂O (3 M, 20 ml) se agitó a TA durante la noche. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con Et₂O para dar 3 (0,4 g, 80 %).

3. A una mezcla de 3 (0,3 g, 1,6 mmol) en DMSO (5 ml) se añadieron el intermediario 3 (0,3 g, 1,1 mmol) y K₂CO₃ (0,3 g, 2,2 mmol). La mezcla se agitó a 140 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se trató con agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un aceite crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el Ejemplo 20 (15 mg). RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2,9-3,1 (m, 2 H), 3,7-3,8 (m, 2 H), 4,0-4,1 (m, 2 H), 4,6-4,7 (s, 2 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 6,9-7,0 (s, 1 H), 7,1-7,2 (m, 3 H), 7,6-7,8 (m, 4 H), 7,9-8,0 (s, 1 H). LC-MS: m/z=439,4 (M+23)⁺

Ejemplo 21.

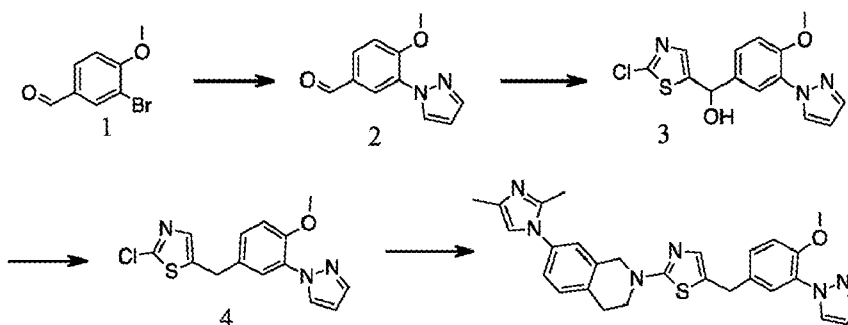


1. Una mezcla del intermediario 4 (190 mg, 0,42 mmol), 4-metil-1H-imidazol (104 mg, 1,26 mmol), (S, S)-N, N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano (12 mg, 0,08 mmol), t-BuOK (141 mg, 1,26 mmol) y CuI (40 mg, 0,21 mmol) en NMP (5 ml) se agitó a 140 °C durante la noche bajo atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con MeOH, se filtró, el filtrado se concentró y se purificó por prep-HPLC para dar el Ejemplo 21 (20 mg, rendimiento del 10,5 %) como un sólido blanco amarillento. MS (ESI): masa calculada para C₂₆H₂₄N₆S 452,58, m/z encontrada 452,8 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 - 7,41 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,66 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,16 (s, 2H).

45

50

Ejemplo 22.



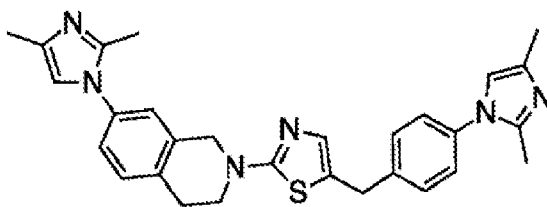
1. A una solución de 1 (4,50 g, 20,93 mmol) en DMF (30 ml) se añadió (R, R)-N, N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano (0,30 g, 2,09 mmol), 1H-pirazol (1,42 g, 20,93 mmol), CuI (0,40 g, 2,09 mmol) y K₂CO₃ (5,75 g, 41,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 18 h. La reacción se enfrió a TA, se vertió en agua helada y se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄. Los extractos orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 2 (1,80 g, rendimiento del 42,6 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para C₂₀H₁₈BrN₃OS 202,21, m/z encontrada 202,7 [M+H]⁺.

2. A una solución de 2-clorotiazol (1,07 g, 8,9 mmol) en THF seco (40 ml) a -78 °C se añadió gota a gota n-BuLi (2,4 M, 4,0 ml, 9,6 mmol). Después de 1 h, se añadió gota a gota una solución de 2 (1,80 g, 8,9 mmol) en THF (40 ml). La reacción se calentó lentamente hasta TA. La mezcla se extinguió con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 3 (1,4 g, rendimiento del 48,9 %) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para C₁₀H₇BrClNOS 321,78, m/z encontrada 322,4 [M+H]⁺.

3. Una mezcla de 3 (1,40 g, 4,35 mmol) en TES (5 ml) y TFA (15 ml) se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄. Los extractos orgánicos se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 4 (1,2 g, rendimiento del 90,2 %) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para C₁₀H₇BrClNS 305,78, m/z encontrada 306,2 [M+H]⁺.

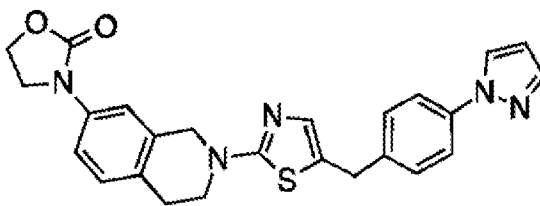
4. A una solución de 4 (0,2 g, 0,65 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se añadió el intermediario 1 (0,148 g, 0,65 mmol) y K₂CO₃ (0,27 g, 1,95 mmol). La reacción se agitó a 120 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a TA, se vertió en agua helada, se extrajo con CH₂Cl₂ y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por prep-HPLC para proporcionar el Ejemplo 22 (18,5 mg, rendimiento del 5,7 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para C₂₈H₂₈N₆OS 496,63, m/z encontrada 496,7 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28 - 7,15 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,67 (t, J = 5,8 Hz, 3H), 2,67 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

Ejemplo 23.



1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 1, el intermediario 19 (225 mg) y el intermediario 1 (202 mg) se convirtieron en el Ejemplo 23 como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para C₂₉H₃₀N₆S 494,66, m/z encontrada 494,8 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ ppm 7,44 (s, 4H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,69 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,35 (d, J = 5,2 Hz, 6H), 2,19 (s, 6H).

Ejemplo 24.

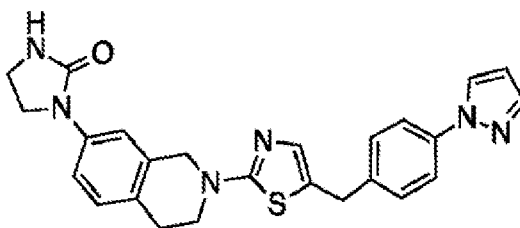


1. El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 21 mediante el uso del intermediario 5 (100 mg) en lugar del intermediario 4, oxazolidin-2-ona (1,15 eq.) en lugar de 4-metil-1H-imidazol, t-BuOK (3 eq.), CuI (0,6 eq.), (S, S)-N, N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano (0,2 eq.) para dar el Ejemplo 24 (40 mg, rendimiento del 14,8 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para C₂₅H₂₃N₅O₂S 457,55, m/z encontrada 457,7 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ

ppm 8,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39-7,36 (m, 3H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,44 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,08 - 4,00 (m, 4H), 3,67 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 6,0 Hz, 2H).

5 Ejemplo 25.

10



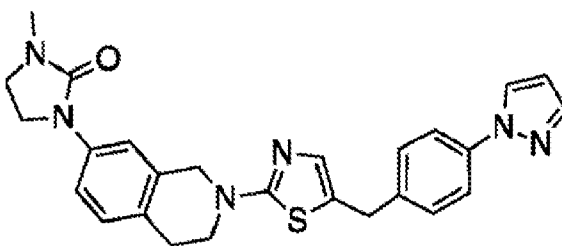
15

1. El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 21 mediante el uso del intermediario 5 (200 mg) en lugar del intermediario 4, imidazolidin-2-ona (1 eq.) en lugar de 4-metil-1H-imidazol, t-BuOK (3 eq.), CuI (0,5 eq.), (S, S)-N, N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano (0,2 eq.) para dar el Ejemplo 25 (30 mg, rendimiento del 14,8 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para C₂₅H₂₄N₆OS 456,56, m/z encontrada 456,8 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 3H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,80 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 6,0 Hz, 2H).

25

Ejemplo 26.

30



35

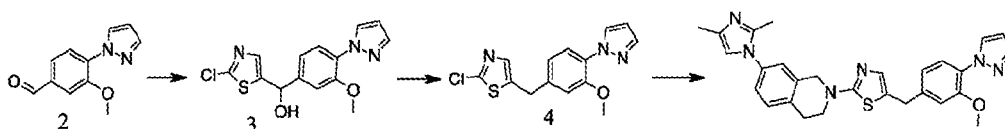
1. Una mezcla del intermediario 5 (100 mg, 0,22 mmol), 1-metilimidazolidin-2-ona (66 mg, 0,66 mmol), (Pd₂(dba)₃) (100 mg, 0,11 mmol), t-BuOK (74 mg, 0,66 mmol) y SPhos (44 mg, 0,11 mmol) en dioxano (10 ml) se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 16 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por prep-HPLC para dar el Ejemplo 26 (50 mg, rendimiento del 48,1 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para C₂₆H₂₆N₆OS 470,59, m/z encontrada 470,8 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 3H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,74 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H).

40

45

Ejemplo 27.

50



55

1. Una mezcla de 4-fluoro-3-metoxi-benzaldehído (5,0 g, 32,4 mmol), 1H-pirazol (3,3 g, 48,6 mmol), K₂CO₃ (6,8 g, 48,6 mmol) en DMF (30 ml) se agitó bajo atmósfera de N₂ a 120 °C durante 20 h. Después de enfriar a TA, se añadió agua helada a la mezcla y luego se extrajo con EA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2 (3,0 g, rendimiento del 53,4 %) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI): masa calculada para C₁₁H₁₀N₂O₂ 202,21, m/z encontrada 202,9 [M+H]⁺.

60

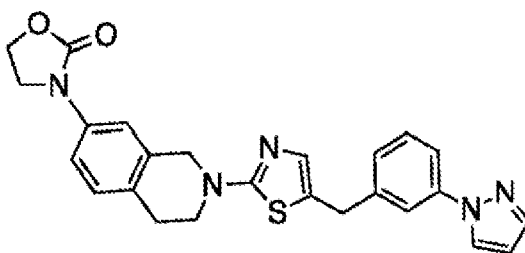
65

2. A una solución de 2-clorotiazol (3,0 g, 25,1 mmol) en THF seco (100 ml) a -78°C se añadió gota a gota n-BuLi (11,3 ml, 2,4 M, 27,2 mmol) y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Se añadió gota a gota una solución de 2 (4,2 g, 20,9 mmol) a -78°C . La solución resultante se calentó lentamente hasta TA. La mezcla de reacción se extinguió con solución de NH_4Cl y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3 (5,6 g, rendimiento del 83,8 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ 321,78, m/z encontrada 321,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

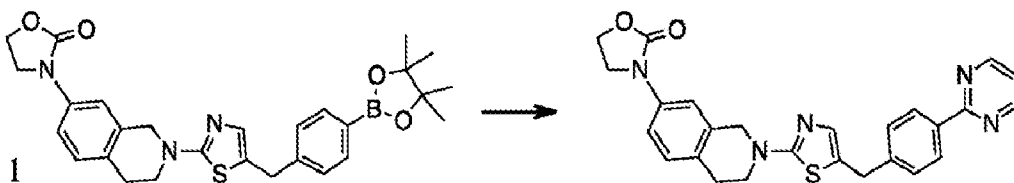
3. A una solución de 3 a TA (5,6 g, 17,4 mmol) en TFA (20 ml) se añadió TES (11,4 g, 69,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1 h. La mezcla se evaporó y se añadió agua helada a la mezcla que luego se extrajo con EA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de NaHCO_3 , salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice 4 (4,8 g, rendimiento del 90,2 %) como un líquido transparente. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{OS}$ 305,78, m/z encontrada 305,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 1, 4 (200 mg) y el intermediario 1 (148 mg) se convirtieron en el Ejemplo 27 (10 mg, rendimiento del 57,3 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{OS}$ 496,63, m/z encontrada 496,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,68 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,96 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Ejemplo 28.



1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 1, el intermediario 20 y el intermediario 2 se hicieron reaccionar para proporcionar el Ejemplo 28 (43,2 mg, rendimiento del 26,2 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 457,55, m/z encontrada 457,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 15,8, 7,8$ Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,43 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,03 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,64 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,86 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H).



Ejemplo 29.

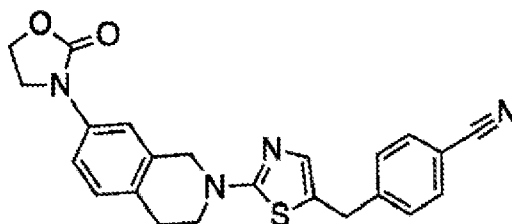
1. Una mezcla del intermediario 22 (329 mg, 0,48 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (203 mg, 0,8 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{CoI}_2$ (102 mg, 0,14 mmol) y AcOK (206 mg, 2,1 mmol) en 1,4-dioxano seco (20 ml) se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 1 (250 mg, 69,0 %). masa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{BN}_3\text{O}_4\text{S}$ 517,45, m/z encontrada 517,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2. A una mezcla de 1 (100 mg, 0,19 mmol) y 2-cloropirimidina (23 mg, 0,20 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y H_2O (2 ml) se añadieron K_2CO_3 (80 mg, 0,57 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (14 mg, 0,02 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua helada, se extrajo con EA, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por prep-TLC para dar el Ejemplo 29 (9 mg, 10 %) como un sólido blanco. masa calculada. Para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 469,16. m/z encontrada 469,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,90 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 8,34 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,51 - 7,32 (m, 5H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,43 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,03 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,65 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H).

Ejemplo 30.

5

10

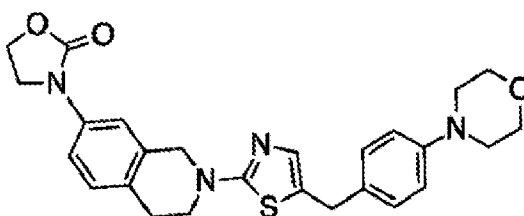


1. A una solución del intermediario 22 (180 mg, 0,38 mmol) en DMI (6 ml) se añadieron CuCN (70 mg, 0,78 mmol) y CuI (90 mg, 0,46 mmol). La mezcla resultante se calentó a 190 °C durante 1 h en un microondas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por prep-TLC para proporcionar el Ejemplo 30 (11 mg, 7 %) como un sólido blanco. masa calculada para C₂₃H₂₀N₄O₂S 416,5, m/z encontrada 416,8 [M+H]⁺, RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,46 - 4,41 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,06 - 4,01 (m, 2H), 3,65 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 5,8 Hz, 2H).

Ejemplo 31.

25

30

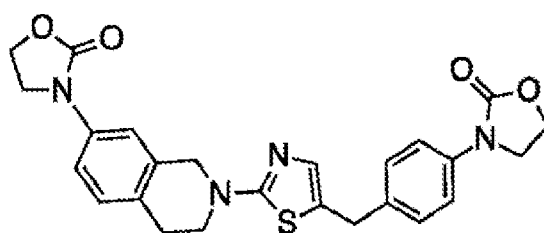


1. Una mezcla del intermediario 22 (240 mg, 0,5 mmol), morfolina (131 mg, 1,5 mmol), Pd₂(dba)₃ (229 mg, 0,25 mmol), SPhos (103 mg, 0,25 mmol) y K₂CO₃ (207 mg, 1,5 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por prep-TLC para proporcionar el Ejemplo 31 (10 mg, 4,2 %) como un sólido blanco. masa calculada para C₂₆H₂₈N₄O₃S 476,6, m/z encontrada 476,8 [M+H]⁺, RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,45 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,48 - 4,34 (m, 2H), 4,12 - 3,95 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,75 - 3,67 (m, 4H), 3,64 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,08 - 3,01 (m, 4H), 2,87 (d, J = 5,9 Hz, 2H).

Ejemplo 32.

45

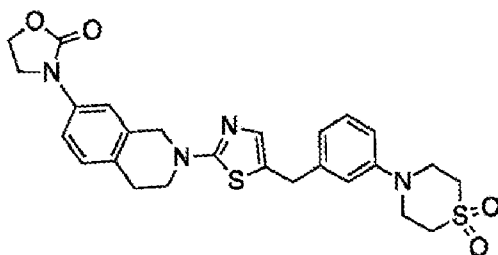
50



1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 31 mediante el uso de t-BuOK (170 mg) en lugar de K₂CO₃, el intermediario 22 (240 mg) y la oxazolidin-2-ona (170 mg) se convirtieron en el Ejemplo 32 (10 mg, 4 %) como un sólido blanco. masa calculada para C₂₅H₂₄N₄O₄S 476,55, m/z encontrada 476,7 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ ppm 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,43 (t, J = 7,0 Hz, 4H), 4,04 (t, J = 7,1 Hz, 4H), 3,98 (s, 2H), 3,64 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 5,9 Hz, 2H).

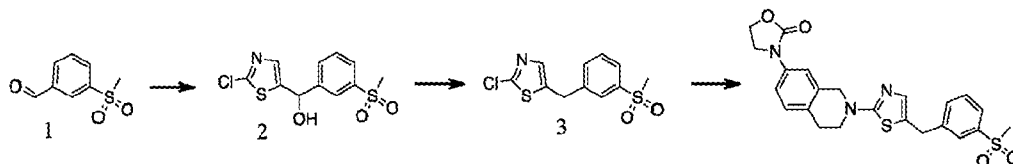
Ejemplo 33.

65



1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 31 mediante el uso de Cs_2CO_3 (488 mg) en lugar de K_2CO_3 , el intermediario 21 (220 mg) y el 1,1-dióxido de tiomorfolina (270 mg) se convirtieron en el Ejemplo 33 (7,8 mg, 2,9 %) como un sólido blanco. masa calculada. Para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ 524,65, m/z encontrada 524,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,38 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,25 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 6,87 - 6,77 (m, 3 H), 4,64 (s, 2 H), 4,51 (dd, $J = 8,8, 7,0$ Hz, 2 H), 4,16 (t, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 3,98 (s, 2 H), 3,85 (t, $J = 5,2$ Hz, 4 H), 3,76 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 3,11 (t, $J = 5,0$ Hz, 4 H), 2,96 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H).

Ejemplo 34.

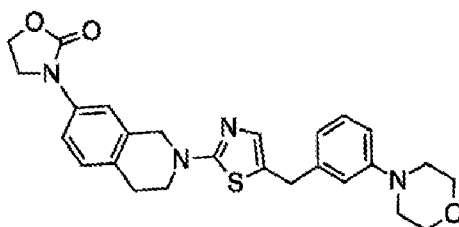


1. A una solución de 2-clorotiazol (0,72 g, 6,00 mmol) en THF seco (50 ml) a -78°C bajo atmósfera de N_2 se añadió gota a gota n-BuLi (2,4 M, 2,5 ml, 6 mmol). Después de 0,5 h se añadió gota a gota una solución de 1 (1,00 g, 5,43 mmol) en THF seco (5 ml). La reacción se calentó lentamente hasta TA. La reacción se extinguió con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2 (0,60 g, rendimiento del 36 %) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3\text{S}_2$ 303,78, m/z encontrada 304,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2. Una mezcla de 2 (600 mg, 1,97 mmol) en TES (3 ml) y TFA (10 ml) se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con NaHCO_3 saturado, se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 3 (400 mg, rendimiento del 70,5 %) como un aceite marrón. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2\text{S}_2$ 287,78, m/z encontrada 288,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 1, el intermediario 20 (229 mg) y 3 (200 mg) se convirtieron en el Ejemplo 34 (30 mg, rendimiento del 9,26 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ 469,57, m/z encontrada 469,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (301 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,80 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,61 (s, 2H), 7,45 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,42 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,02 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,64 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,86 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H).

Ejemplo 35.

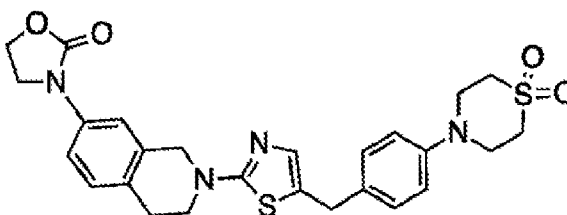


1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 31 mediante el uso de Cs_2CO_3 (488 mg) en lugar de K_2CO_3 , el intermediario 21 (235 mg) y la morfolina (130 mg) se convirtieron en el Ejemplo 35 (10,6 mg, 4,4 %) como un sólido blanco. masa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 476,60, m/z encontrada 476,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,45 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,79 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,43 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,03 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,72 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 3,64 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,08 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 2,86 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H).

Ejemplo 36.

5

10



15

1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 31 mediante el uso de Cs_2CO_3 (371 mg) en lugar de K_2CO_3 , el intermediario 22 (180 mg) y el 1,1-dióxido de tiomorfolina (154 mg) se convirtieron en el Ejemplo 36 (9 mg, 4 %) como un sólido blanco. masa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ 524,65, m/z encontrada 524,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,40 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H), 4,50 (s, 2H), 4,39 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,99 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,69 (s, 4H), 3,60 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,83 (s, 2H).

20

Preparación alternativa del Ejemplo 36

25

30

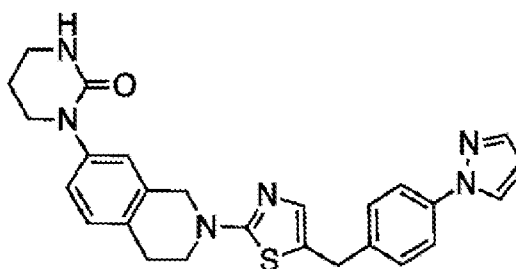
35

1. Una mezcla del intermediario 22 (50 g, 0,106 mol), 1,1-dióxido de tiomorfolina (71,8 g, 0,531 mol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (12 g, 0,053 mol), SPhos (23,4 g, 0,053 mol) y Cs_2CO_3 (43,3 g, 0,133 mol) en 1,4-dioxano seco (2,8 l) se agitó a 100 °C durante 6 h bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se diluyó con $\text{DCM}:\text{MeOH}$ 10:1 (1 l) y la suspensión resultante se filtró. La torta de filtración se lavó dos veces con $\text{DCM}:\text{MeOH} = 10:1$ y el filtrado combinado se concentró. El residuo resultante se disolvió con $\text{DCM}:\text{MeOH}$ 10:1 (200 ml), la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min y se añadió MeOH (300 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 min y la suspensión se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se trató como se describió anteriormente cuatro veces. Después de la cuarta filtración, el filtrado combinado se concentró para proporcionar el producto crudo como un sólido naranja que se suspendió dos veces con MeCN (300 ml) para proporcionar el Ejemplo 36 (25,9 g, 46,4 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ 524,65 m/z encontrada 524,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,45 (dd, $J = 8,4, 2,4$, 1H), 7,37 (d, $J = 2,1$, 1H), 7,19 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,12 (d, $J = 8,7$, 2H), 6,99 - 6,94 (m, 3H), 4,54 (s, 2H), 4,43 (dd, $J = 8,9, 7,1$, 2H), 4,03 (dd, $J = 8,9, 7,2$, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,76 - 3,70 (m, 4H), 3,64 (t, $J = 6,0, 2\text{H}$), 3,16 - 3,07 (m, 4H), 2,86 (t, $J = 5,9$, 2H).

Ejemplo 37.

40

45



50

55

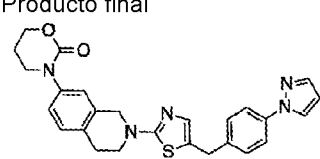
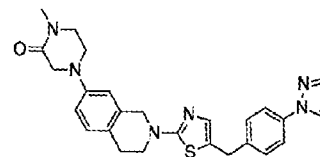
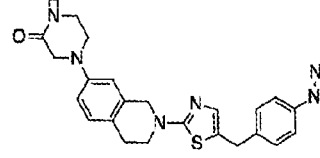
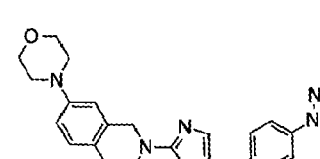
1. Una mezcla del intermediario 5 (225 mg, 0,50 mmol), tetrahidropirimidin-2(1H)-ona (150 mg, 1,50 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92 mg, 0,1 mmol), SPhos (82 mg, 0,2 mmol) y $t\text{-BuOK}$ (168 mg, 1,5 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con DCM , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por prep-TLC para proporcionar el Ejemplo 37 (3,4 mg, 1,4 %) como un sólido blanco. masa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{OS}$ 470,60, m/z encontrada 470,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,20 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,40 (t, $J = 5,8$ Hz, 4H), 2,97 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,1 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H).

60

Los compuestos que se enumeran en la Tabla 2 más abajo se prepararon de manera similar a la que se describió en el Ejemplo 37.

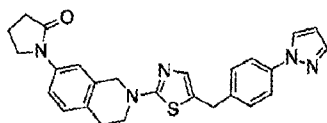
65

Tabla 2

Ejemplo	Producto final	[M+H] ⁺	RMN de ¹ H	Rendimiento
69		471,8	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,42 (s, 1H), 7,72 (t, J = 9,1 Hz, 3H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,30 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,62 (m, 4H), 2,87 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 2,15 - 1,99 (m, 2H).	3,9 %
70		484,8	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,42 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,83 - 7,61 (m, 3H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,11 - 6,91 (m, 2H), 6,78 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,60 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,40 (s, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,77 (t, J = 5,1 Hz, 2H).	9,6 %
71		470,8	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,08 - 6,98 (m, 2H), 6,81 - 6,78 (m, 2H), 6,53 (t, J = 2,2 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,62 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,35 - 3,34 (m, 2H), 3,29 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 6,0 Hz, 2H).	3,4 %
72		457,8	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 - 6,98 (m, 2H), 6,84 - 6,76 (m, 2H), 6,53 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,72 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,62 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,79 (t, J = 5,8 Hz, 2H).	4,7 %

Ejemplo
Ejemplo
73

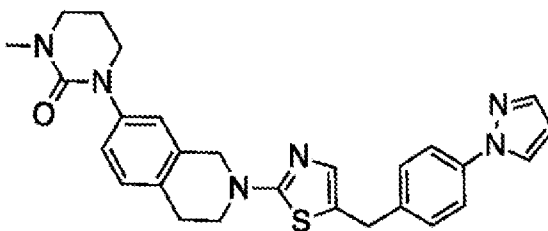
Producto final

[M+H]⁺
455,8

RMN de ¹H
RMN de ¹H (400 MHz,
DMSO-d₆) δ ppm 8,45
(d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,76
(d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,72
(d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52
(dd, J = 8,4, 2,4 Hz,
1H), 7,45 (d, J = 2,4 Hz,
1H)), 7,35 (d, J = 8,4
Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,4
Hz, 1H), 7,01 (s, 1H),
6,52 (t, J = 2,4 Hz, 1H),
4,53 (s, 2H), 4,03 (s,
2H), 3,79 (t, J = 6,0 Hz,
2H), 3,64 (t, J = 6,0 Hz,
2H), 2,86 (t, J = 6,0 Hz,
2H), 2,47 (t, J = 6,0 Hz,
2H), 2,04 (m, 2H).

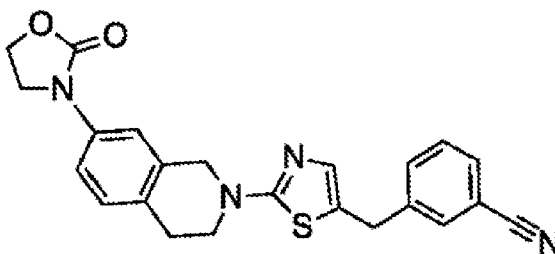
Rendimiento
39,6 %

Ejemplo 38.



1. Una solución del Ejemplo 37 (30 mg, 0,064 mmol) en DMF seco (3 ml) se enfrió a 0 °C, se añadió NaH (24 mg, 1 mmol) y después de 0,5 h se añadió CH₃I. La reacción se calentó a TA y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por prep-TLC para proporcionar el Ejemplo 38 (10,06 mg, 34,22 %) como un sólido blanco. masa calculada para C₂₇H₂₈N₆OS 484,62, m/z encontrada 484,8 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDC1₃) δ = 7,92 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,13 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,54 - 6,45 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,75 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,71 - 3,64 (m, 2H), 3,40 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,13 (dt, J=11,9 Hz, 6,0 Hz, 2H).

Ejemplo 39.

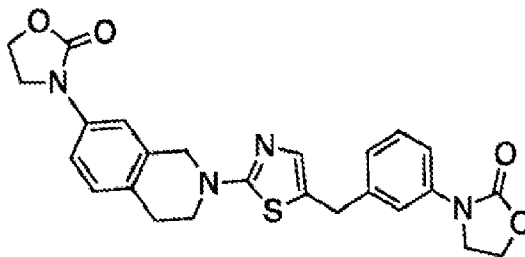


1. A una mezcla del intermediario 21 (170 mg, 0,36 mmol), CuCN (39 mg, 0,72 mmol) y CuI (168 mg, 1,44 mmol) en DMI (2 ml) se calentó a 190 °C en un microondas durante 50 minutos. La mezcla se enfrió, se filtró y los sólidos se lavaron con DCM/MeOH (10:1) y agua, la capa de agua se extrajo con DCM/MeOH (10:1). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por prep-TLC para dar el Ejemplo 39 (8,5 mg, rendimiento del 5,7 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para C₂₃H₂₀N₄O₂S 416,50, m/z encontrada 416,8 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDC1₃) δ ppm 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,51 (dd, J = 8,8 Hz, 7,0 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 3,75 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 5,8 Hz, 2H).

Ejemplo 40.

5

10



15

20

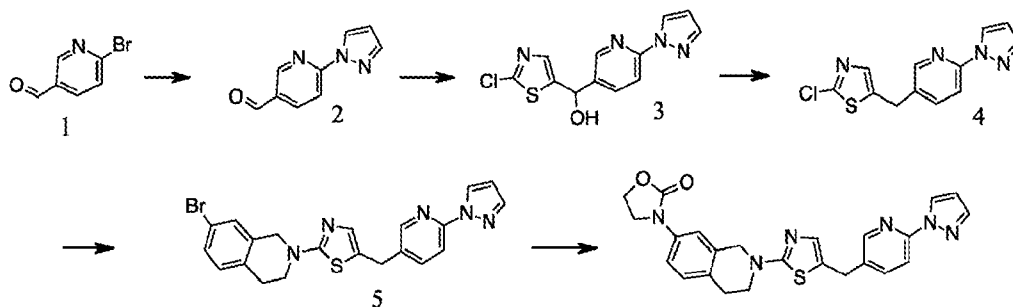
1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 31 mediante el uso de Cs_2CO_3 (488 mg) en lugar de K_2CO_3 , el intermediario 21 (235 mg) y la oxazolidin-2-ona (200 mg) se convirtieron en el Ejemplo 40 (5 mg, 2 %) como un sólido blanco. masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ 476,55, m/z encontrada 476,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,47 - 7,39 (m, 3H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,53 - 4,48 (m, 4H), 4,10 - 4,03 (m, 6H), 3,75 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 5,8 Hz, 2H).

Ejemplo 41.

25

30

35



40

45

50

55

60

65

1. A una solución de 1 (2,00 g, 10,75 mmol) en DMF (30 ml) se añadieron 1H-pirazol (1,10 g, 16,13 mmol) y K_2CO_3 (4,46 g, 32,25 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 18 h. La reacción se enfrió a TA y luego se vertió en agua helada, se extrajo con CH_2Cl_2 y los extractos se secaron sobre Na_2SO_4 . Los extractos orgánicos se concentraron para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2 (1,00 g, rendimiento del 53,7 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ 173,18, m/z encontrada 173,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2. A una solución de 2-clorotiazol (762 mg, 6,35 mmol) en THF seco (50 ml) a -78 °C se añadió gota a gota $n\text{-BuLi}$ (2,4 M, 2,89 ml) bajo N_2 . Después de 0,5 h, se añadió gota a gota una solución de 2 (1,00 g, 5,77 mmol) en THF seco (10 ml). La reacción se calentó lentamente hasta TA. La mezcla se extinguió con NH_4Cl ac. y se extrajo con EtOAc y los extractos se secaron sobre Na_2SO_4 . Los extractos orgánicos se concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 3 (800 mg, rendimiento del 47,36 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{OS}$ 292,74, m/z encontrada 292,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

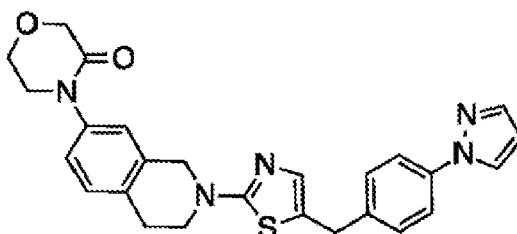
3. Una mezcla de 3 (800 mg, 2,73 mmol), TES (5 ml) y TFA (15 ml) se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con NaHCO_3 ac. y se extrajo con DCM y los extractos se secaron sobre Na_2SO_4 . Los extractos se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 4 (400 mg, rendimiento del 52,9 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{S}$ 276,74, m/z encontrada 276,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4. A una solución de 4 (400 mg, 1,46 mmol) en DMSO (10 ml) se añadieron 7-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (Key Organics, 335 mg, 1,58 mmol) y Cs_2CO_3 (1,54 g, 4,74 mmol). La reacción se agitó a 140 °C durante 5 h, se enfrió a TA y se vertió en agua helada, se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y los extractos se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 5 (300 mg, rendimiento del 45,42 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{BrN}_5\text{S}$ 452,37, m/z encontrada 452,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5. Una mezcla de 5 (300 mg, 0,45 mmol), oxazolidin-2-ona (136 mg, 1,36 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (66 mg, 0,09 mmol), SPhos (92 mg, 0,225 mmol) y $t\text{-BuOK}$ (162 mg, 1,35 mmol) en 1,4-dioxano seco se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por prep-HPLC para proporcionar el Ejemplo 41 (39,6 mg, 19,19 %) como un sólido blanco. masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 458,54, m/z encontrada 458,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,59 (dd, J = 2,8, 0,6 Hz,

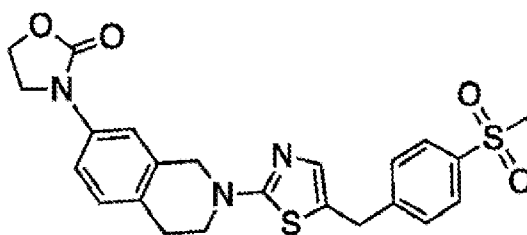
1H), 8,39 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,90- 7,84 (m, 2H), 7,82 - 7,79 (m, 1H), 7,45 (dd, J = 8,4 Hz, 2,4, 1H), 7,37 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,57 (dd, J = 2,5 Hz, 1,7 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,43 (dd, J = 9,6 Hz, 6,4 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,03 (dd, J=8,4 Hz, 7,0 Hz, 2H), 3,65 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,87 (t, J=6,0 Hz, 2H).

Ejemplo 42.



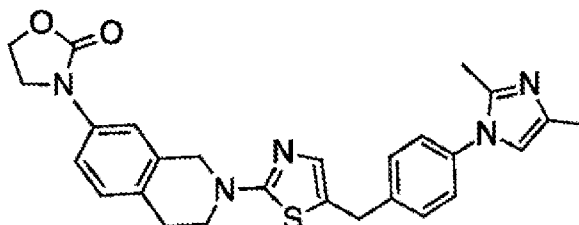
1. A una solución del intermediario 5 (225 mg, 0,50 mmol), se añadió morfolin-3-ona (171 mg, 1,50 mmol) en 1,4-dioxano seco (15 ml) K_2CO_3 (209 mg, 1,51 mmol), CuI (10 mg, 0,05 mmol) y (S, S)-N, N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano (8 mg, 0,05 mmol). La solución resultante se agitó a 150 °C durante 1,5 h en el microondas. La mezcla se enfrió a TA, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por prep-TLC para proporcionar el Ejemplo 42 (20,8 mg, 5,6 %) como un sólido blanco. masa calculada para $C_{26}H_{25}N_5O_2S$ 471,58, m/z encontrada 471,8 $[M+H]^+$, RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,53 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,96 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,90 (t, J=6,0 Hz, 2H).

Ejemplo 43.



1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 1, el intermediario 20 (357 mg) y el intermediario 31 (270 mg) se convirtieron en el Ejemplo 43 (55 mg, rendimiento del 13 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{23}N_3O_4S_2$ 469,11, m/z encontrada 469,7 $[M+H]^+$, RMN de 1H (400 MHz, DMSO) δ ppm 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,48 - 4,35 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,09 - 3,98 (m, 2H), 3,65 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,87 (t, J = 5,9 Hz, 2H).

Ejemplo 44.

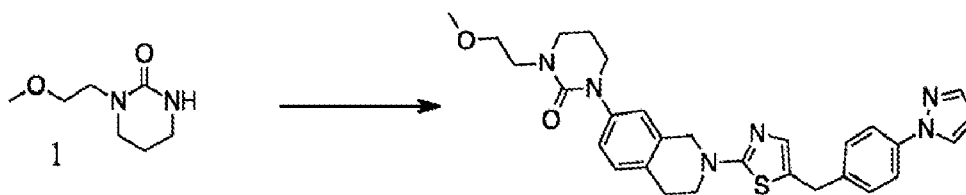


1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 1, el intermediario 20 (227 mg) y el intermediario 19 (200 mg) se convirtieron en un producto crudo que se purificó por prep-TLC para proporcionar el Ejemplo 44 (12 mg, rendimiento del 4 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{27}N_5O_2S$ 485,19. m/z encontrada 486,9 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 14,2, 7,2 Hz, 5H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,44 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 4,06 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,03 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

Ejemplo 45.

1.

5



10

A una mezcla de 2-metoxietan-1-amina (1 g, 13,3 mmol) en DMF (100 ml) se añadió isocianato de 3-cloropropilo (1,9 g, 16 mmol), luego se añadió t-BuOK (2,23 g, 20 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 1 (630 mg, rendimiento del 30 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_7H_{14}N_2O_2S$ 158,20, m/z encontrada 159,0 $[M+H]^+$.

15

20

25

30

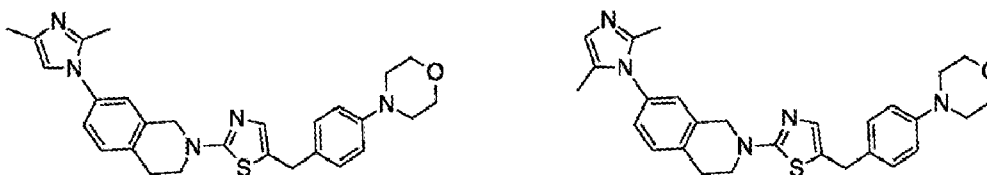
35

40

2. Una mezcla de 1 (245 mg, 1,55 mmol), intermediario 5 (140 mg, 0,31 mmol), t-BuONa (104 mg, 1,1 mmol), $Pd(OAc)_2$ (43 mg, 0,19 mmol) y SPhos (78 mg, 0,19 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se purgó 3 veces con atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 15 h, se enfrió a TA, se diluyó con una mezcla (DCM/MeOH, 10/1, 20 ml), se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el Ejemplo 45 (13 mg, rendimiento del 8 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{32}N_6O_2S$ 528,68, m/z encontrada 528,8 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,46 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,00 - 7,06 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,66 - 3,58 (m, 4H), 3,45 - 3,40 (m, 6H), 3,26 (s, 3H), 2,85 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,01 - 1,96 (m, 2H).

Ejemplo 46.

30



35

Ejemplo 46

Ejemplo 47

40

Ejemplo 47.

45

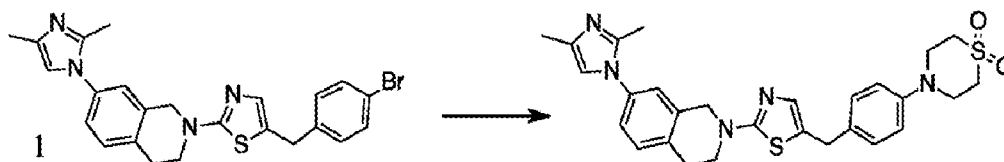
50

55

1. Una mezcla del intermediario 1 (150 mg, 0,66 mmol), intermediario 24 (233 mg, 0,79 mmol) y K_2CO_3 (273 mg, 1,98 mmol) en DMSO (6 ml) se evacuó y se rellenó con N_2 tres veces y se agitó a 130 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con una mezcla de DCM/MeOH 20/1 (20 ml), se filtró y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por SFC (chiralpak-IB, CO_2 -EtOH(DFA)) para dar el Ejemplo 46 (56,38 mg, rendimiento del 17,6 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{31}N_5OS$ 485,65, m/z encontrada 485,9 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, DMSO) δ ppm 7,32 - 7,30 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,74 - 3,71 (m, 4H), 3,66 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,09 - 3,01 (m, 4H), 2,94 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,08 (s, 3H) y Ejemplo 47 (15 mg) como un sólido amarillo/blanco MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{31}N_5OS$ 485,65, m/z encontrada 485,9 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, DMSO) δ ppm 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,74 - 3,67 (m, 6H), 3,07 - 3,05 (m, 4H), 2,98 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

Ejemplo 48.

60

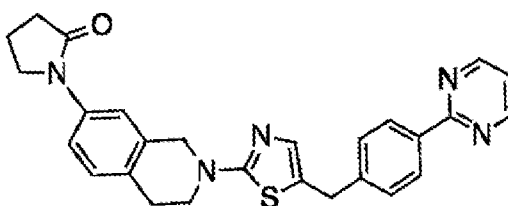


65

1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 1, excepto que la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h, el intermediario 1 (280 mg) y el intermediario 6 (403 mg) se convirtieron en un producto crudo que se purificó por Combi-Flash para dar 1 (380 mg, rendimiento del 66 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{23}BrN_4S$ 479,4, m/z encontrada 479 $[M+H]^+$.

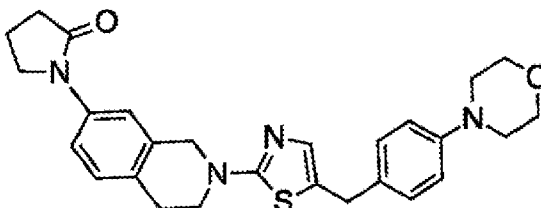
2. Una mezcla de 1 (240 mg, 0,5 mmol), 1,1-dióxido de tiomorfolina (135 mg, 1 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (41 mg, 0,05 mmol), SPhos (20 mg, 0,05 mmol), t-BuOK (122 mg, 1 mmol) en tolueno (10 ml) se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con EA, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por prep-HPLC para dar el Ejemplo 48 (50 mg, rendimiento del 22 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{31}N_5O_2S_2$ 533,7, m/z encontrada 534 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,16 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 6,92 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,73 (s, 5H), 3,67 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,11 (s, 4H), 2,94 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

Ejemplo 49.



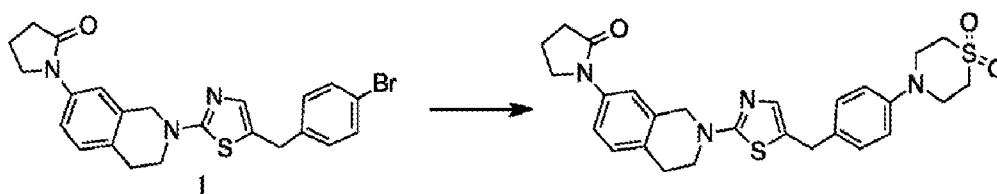
1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 1, excepto que la mezcla se calentó a 100 °C durante 5 h, el intermediario 25 (200 mg) y el intermediario 26 (266 mg) se convirtieron en un producto crudo que se purificó por prep-HPLC para proporcionar el Ejemplo 49 (82,6 mg, 19,20 %) como un sólido blanco. masa calculada para $C_{27}H_{25}N_5OS$ 467,59, m/z encontrada 467,8 $[M+H]^+$, RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,90 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,80 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,47 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 2,05 (dt, J = 14,7 Hz, 7,3 Hz, 1H).

Ejemplo 50.



1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 1 excepto que la mezcla se calentó a 100 °C durante 5 h y se utilizó Cs_2CO_3 (663 mg) en lugar de K_2CO_3 , el intermediario 25 (235 mg) y el intermediario 24 (200 mg) se convirtieron en un producto crudo que se purificó por prep-HPLC para proporcionar el Ejemplo 50 (66,2 mg, 20,51 %) como un sólido blanco. masa calculada para $C_{27}H_{30}N_4O_2S$ 474,62, m/z encontrada 474,8 $[M+H]^+$, RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,80 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 7,0 Hz, 4H), 3,63 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,86 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,47 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 2,09 - 1,99 (m, 2H).

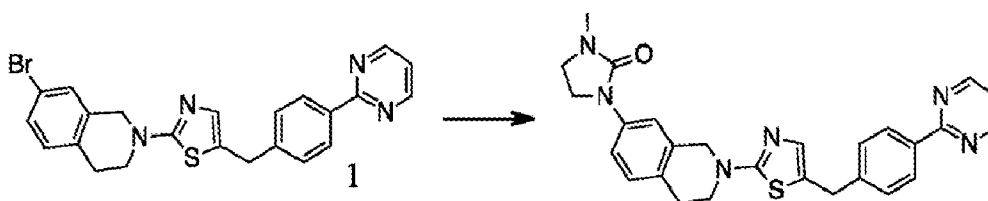
Ejemplo 51.



1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 1, excepto que la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h, el intermediario 25 (380 mg) y el intermediario 6 (366 mg) se convirtieron en un producto crudo que se purificó por Combi-Flash para dar 1 (280 mg, rendimiento del 52 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{22}BrN_3OS$ 468,4, m/z encontrada 468 [M+H]⁺.

2. Una mezcla de 1 (235 mg, 0,5 mmol), 1,1-dióxido de tiomorfolina (135 mg, 1 mmol), Pd₂(dba)₃ (41 mg, 0,05 mmol), SPhos (20 mg, 0,05 mmol), t-BuOK (122 mg, 1 mmol) en tolueno (10 ml) se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con EA, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por prep-HPLC para dar el Ejemplo 51 (110 mg, rendimiento del 42 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{30}N_4O_3S_2$ 522,7, m/z encontrada 523 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,99 - 6,93 (m, J = 4,9 Hz, 3H), 4,52 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,80 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,72 (s, 4H), 3,66 - 3,59 (m, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,85 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 2H).

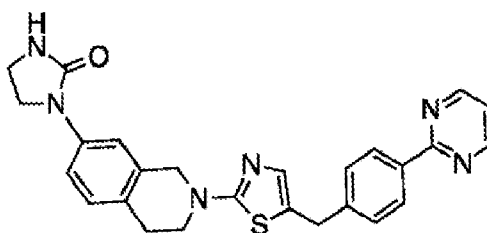
Ejemplo 52.



1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 1, excepto que la mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h, el intermediario 26 (300 mg) y el clorhidrato de 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (Key Organics, 270 mg) se convirtieron en un producto crudo que se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 1 (380 mg, rendimiento del 78,7 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{19}BrN_4S$ 463,40, m/z encontrada 462,8 [M+H]⁺.

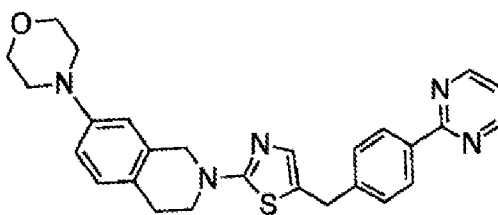
2. Una mezcla de 1 (150 mg, 0,324 mmol), 1-metilimidazolidin-2-ona (162 mg, 1,62 mmol), Pd₂(dba)₃ (148 mg, 0,162 mmol), SPhos (67 mg, 0,162 mmol) y t-BuOK (109 mg, 0,972 mol) en 1,4-dioxano seco (21 ml) se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla se diluyó con DCM:MeOH 10:1 y se filtró y la torta de filtración se lavó dos veces con DCM:MeOH 10:1. El filtrado combinado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar un producto que se purificó por prep-HPLC para dar el Ejemplo 52 (69 mg, 44,2 %, 99,1 % de pureza, 214 nm) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{26}N_6OS$ 482,61 m/z encontrada 482,8 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,90 (d, J=4,6, 2H), 8,34 (d, J=7,6, 2H), 7,48 (d, J=8,2, 1H), 7,42 (dd, J=14,3, 6,4, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,11 (d, J=8,4, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,74 (t, J=7,9, 2H), 3,64 (t, J=5,8, 2H), 3,42 (t, J=7,7, 2H), 2,83 (t, J=5,5, 2H), 2,75 (s, 3H).

Ejemplo 53.



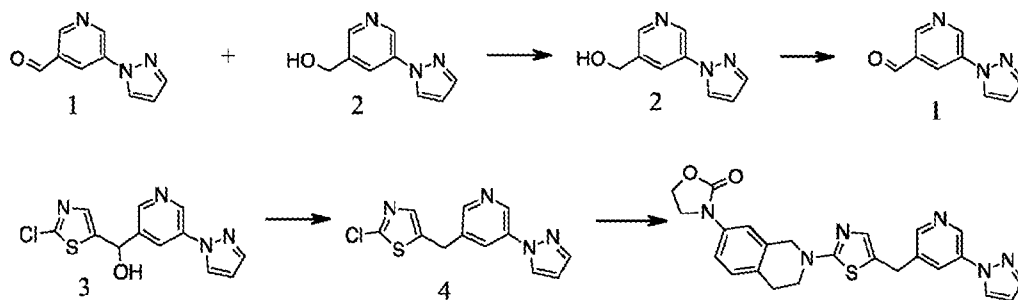
1. Una mezcla del producto del Ejemplo 52 etapa 1 (150 mg, 0,324 mmol) e imidazolidin-2-ona (139 mg, 1,62 mmol) se trataron como se describió en el Ejemplo 52 etapa 2 para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía ultrarrápida. El material resultante se suspendió con PE:hexano 1:1 para proporcionar el Ejemplo 53 (54,3 mg, 35,8 %, pureza del 99,8 %, 214 nm) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{24}N_6OS$ 468,58 m/z encontrada 468,8 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,90 (d, J = 4,8, 2H), 8,34 (d, J = 8,0, 2H), 7,43 (dd, J = 16,4, 8,5, 4H), 7,34 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,4, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,82 (t, J = 5,8, 2H), 3,64 (t, J = 5,8, 2H), 3,43 - 3,36 (m, 4H), 2,84 (t, J = 5,7, 2H).

Ejemplo 54.



1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 1, excepto que la mezcla se calentó a 100 °C durante 5 h, el intermediario 26 (170 mg) y el intermediario 27 (224 mg) se convirtieron en un producto crudo. El producto crudo se purificó por prep-HPLC para proporcionar el Ejemplo 54 (64,7 mg, 23,35 %) como un sólido blanco. masa calculada para $C_{27}H_{27}N_5OS$ 469,61, m/z encontrada 469,8 $[M+H]^+$, RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,90 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,34 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,51 - 7,36 (m, 3H), 7,10 - 6,98 (m, 2H), 6,86 - 6,75 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,72 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,79 (t, J = 5,8 Hz, 2H).

Ejemplo 55.



1. Una mezcla de 5-bromonicotinaldehído (2 g, 10,8 mmol), 1H-pirazol (1,46 g, 21,5 mmol), CuI (1,03 g, 5,4 mmol), (S, S)-N, N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano (307 mg, 2,16 mmol) y Cs_2CO_3 (10,6 g, 32,4 mmol) en DMF (40 ml) se purgó con N_2 tres veces y la mezcla se calentó a 120 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar una mezcla de 1 y 2 (1 g, impuro) como un sólido marrón. MS (ESI): masa calculada para $C_9H_7N_3O$ 173,18, m/z encontrada 174,0 $[M+H]^+$.

2. A la mezcla de 1 y 2 (1 g, 5,78 mmol) en MeOH (10 ml) a 0 °C se añadió $NaBH_4$ (330 mg, 8,67 mmol) y la mezcla se calentó hasta TA y se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 2 (470 mg, rendimiento del 25 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_9H_9N_3O$ 175,19, m/z encontrada 176,1 $[M+H]^+$.

3. A 2 (470 mg, 2,69 mmol) en DCM (15 ml) se añadió reactivo de Dess-Martin (1,48 g, 3,49 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 1 (420 mg, rendimiento del 90 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_9H_7N_3O$ 173,18, m/z encontrada 174,0 $[M+H]^+$.

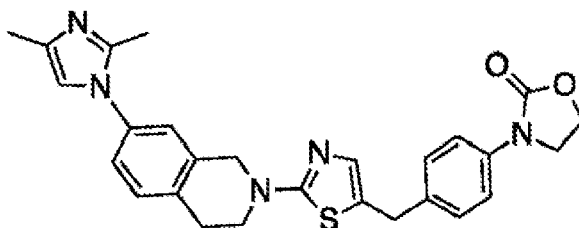
4. Se añadió gota a gota n-BuLi (1,32 ml, 3,16 mmol, 2,4 M) a la solución de 2-clorotiazol (378 mg, 3,16 mmol) en THF (2 ml) bajo atmósfera de N_2 a -70 °C. Después de agitar durante 30 min, se añadió gota a gota una solución de 1 (420 mg, 2,43 mmol) en THF (15 ml) y la mezcla resultante se calentó a TA y se agitó durante la noche. La mezcla se extinguió con NH_4Cl ac. sat. (20 ml), se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 3 (490 mg, rendimiento del 69 %) como un sólido blanco amarillento. MS (ESI): masa calculada para $C_{12}H_9ClN_4OS$ 292,74, m/z encontrada 292,8 $[M+H]^+$.

5. A la solución de 3 (490 mg, 1,68 mmol) en DCM (8 ml) se añadió gota a gota $SOCl_2$ (240 mg, 2,01 mmol). Después de agitar durante 2 h, la mezcla se concentró para dar un sólido blanco amarillento. El sólido se disolvió en AcOH (10 ml) y se añadió polvo de Zn (546 mg, 8,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h, se neutralizó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 4 (350 mg, rendimiento del 75 %) como un aceite blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{12}H_9ClN_4S$ 276,74, m/z encontrada 277,0 $[M+H]^+$.

6. Una mezcla de 4 (100 mg, 0,36 mmol), intermediario 20 (140 mg, 0,44 mmol) y K_2CO_3 (150 mg, 1,08 mmol) en DMSO (10 ml) se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 120 °C durante 2 h, se enfrió a TA y se añadió agua helada a la mezcla que luego se extrajo con EA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo

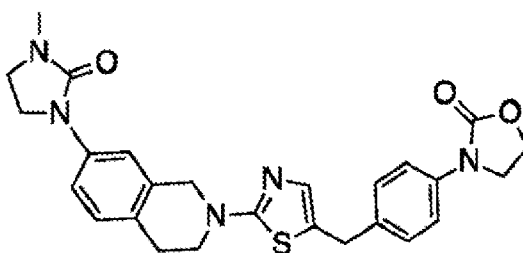
resultante se purificó por prep-TLC para dar el Ejemplo 55 (75 mg, rendimiento del 45,5 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{22}N_6O_2S$ 458,54, m/z encontrada 458,9 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,42 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,02 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 5,6 Hz, 2H).

Ejemplo 56.



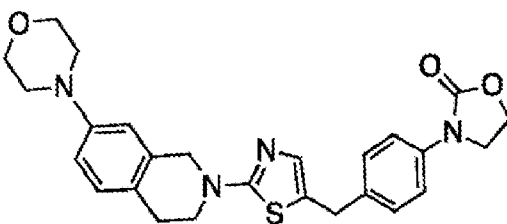
1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 1 excepto que la mezcla se calentó a 120 °C durante 3 h, el intermediario 1 (100 mg) y el intermediario 28 (156 mg) se convirtieron en un producto crudo que se purificó por prep-HPLC para obtener el Ejemplo 56 (60 mg, 0,124 mmol, rendimiento 28 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_9H_9BrO_2$ 485,19, m/z encontrada 485,9 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,51 ppm (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 3H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,47 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,72 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Ejemplo 57.



1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 1, excepto que la mezcla se calentó a 120 °C durante 2 h, el intermediario 29 (135 mg) y el intermediario 28 (100 mg) se convirtieron en un producto crudo que se purificó por prep-TLC para dar el Ejemplo 57 (35 mg, rendimiento del 35,3 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{27}N_5O_3S$ 489,59, m/z encontrada 489,9 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,50-7,45 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,51-4,48 (m, 2H), 4,42 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,74 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H).

Ejemplo 58.



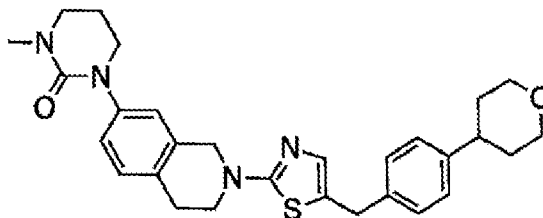
1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 1, excepto que la mezcla se calentó a 120 °C durante 3 h, el intermediario 27 (300 mg) y el intermediario 28 (307 mg) se convirtieron en un producto crudo que se purificó por prep-TLC para dar el Ejemplo 58 (38 mg, rendimiento del 8 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{28}N_4O_3S$, 476,19. m/z encontrada 476,9 $[M+H]^+$, RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,97

(s, 1H), 6,80 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 4,44 (dd, J = 17,0, 9,1 Hz, 4H), 4,04 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,78 - 3,64 (m, 4H), 3,60 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,06 (d, J = 5,1 Hz, 4H), 2,78 (t, J = 5,7 Hz, 2H).

Ejemplo 59.

5

10



15

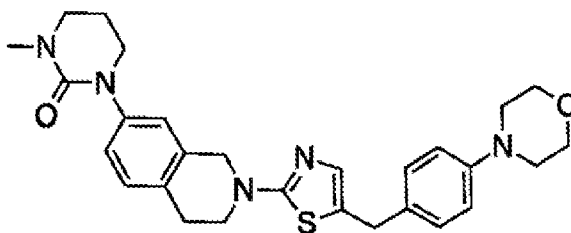
20

1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 1, el intermediario 35 (351 mg) y el intermediario 30 (250 mg) se calentaron a 130 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con una mezcla de DCM/MeOH 20/1 (20 ml), se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el Ejemplo 59 (37,5 mg, rendimiento del 9 %) como un sólido blanco amarillento. MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{34}N_4O_2S$ 502,68, m/z encontrada 502,9 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ ppm 7,20 - 7,16 (m, 4H), 7,10 - 7,04 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,95 - 3,92 (m, 4H), 3,64 - 3,59 (m, 4H), 3,44 - 3,38 (m, 2H), 3,32 - 3,31 (m, 2H), 2,84 (s, 5H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,04 - 1,98 (m, 2H), 1,67 - 1,61 (m, 4H).

25

Ejemplo 60.

30



35

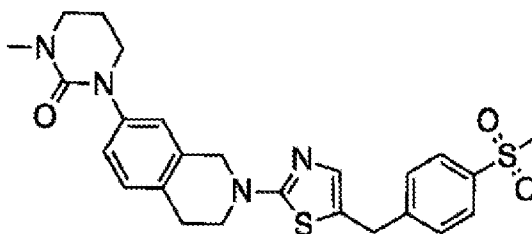
40

1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 1 mediante el uso de Cs_2CO_3 (313 mg) en lugar de K_2CO_3 y calentando la mezcla a 130 °C durante 4 h, el intermediario 35 (100 mg) y el intermediario 24 (106 mg) se convirtieron en un producto crudo que se purificó por prep-TLC para dar el Ejemplo 60 (20 mg, rendimiento del 13 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada. $C_{28}H_{33}N_5O_2S$ 503,24. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ ppm 7,21 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 9,4, 5,6 Hz, 5H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,79 - 3,70 (m, 4H), 3,68 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,64 - 3,54 (m, 2H), 3,33 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,17 - 3,00 (m, 4H), 2,91 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,18 - 1,93 (m, 2H).

45

Ejemplo 61.

50



55

60

1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 1, excepto que la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h, el intermediario 35 (170 mg) y el intermediario 31 (200 mg) se convirtieron en un producto crudo que se purificó por prep-TLC para dar el Ejemplo 61 (27 mg, rendimiento del 8 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{28}N_4O_3S_2$, 496,16 m/z encontrada 497,0 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,08 (dd, J = 15,4, 7,2 Hz, 4H), 4,51 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,62 (dt, J = 15,4, 5,6 Hz, 4H), 3,32 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,92 - 2,77 (m, 5H), 2,08 - 1,95 (m, 2H).

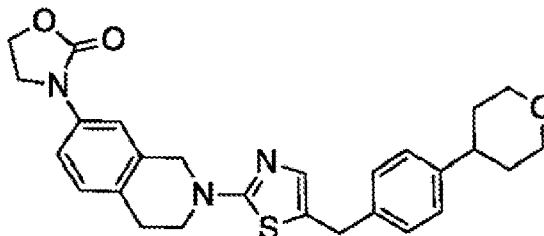
65

Ejemplo 62.

5

10

15



20

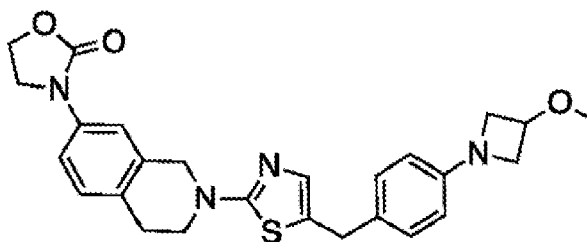
1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 59 excepto que la mezcla se calentó a 130 °C durante 4,5 h, el intermediario 20 (204 mg) y el intermediario 30 (150 mg) se convirtieron en el Ejemplo 62 (56 mg, rendimiento del 23 %) como un sólido blanco amarillento. MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{29}N_3O_3S$ 475,61, m/z encontrada 475,8 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, DMSO) δ ppm 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,20 - 7,17 (m, 5H), 6,99 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,45 - 4,41 (m, 2H), 4,05 - 4,01 (m, 2H), 3,95 - 3,92 (m, 4H), 3,64 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,45 - 3,39 (m, 2H), 2,86 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,75 - 2,71 (m, 1H), 1,67 - 1,61 (m, 4H).

Ejemplo 63.

25

30

35



40

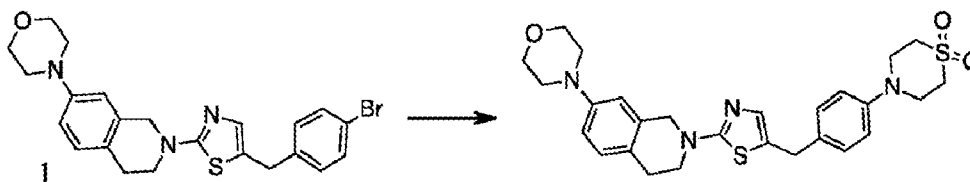
45

1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 31 mediante el uso de Cs_2CO_3 (833 mg) en lugar de K_2CO_3 y el recipiente se purgó 3 veces con N_2 , el intermediario 22 (200 mg) y el clorhidrato de 3-metoxiazetidina (159 mg) se calentaron a 100 °C durante 5 h y la mezcla se enfrió a TA, se diluyó con una mezcla (DCM/MeOH, 10/1, 20 ml), se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el Ejemplo 63 (35,7 mg, rendimiento del 17,7 %) como un sólido blanco amarillento. MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{28}N_4O_3S$ 476,60, m/z encontrada 476,8 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, DMSO) δ ppm 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,38 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,43 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 4,32 - 4,27 (m, 1H), 4,05 - 3,99 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 3,64 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,55 - 3,52 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,86 (t, J = 5,8 Hz, 2H).

Ejemplo 64.

50

55



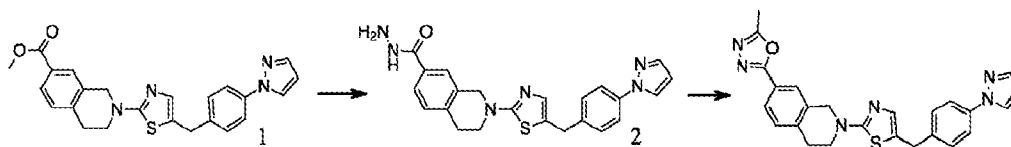
60

65

1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 1, excepto que la mezcla se calentó a 130 °C durante 3 h, el intermediario 27 (900 mg) y el intermediario 6 (1,1 g) se convirtieron en 1 (400 mg, rendimiento del 23 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{24}BrN_3OS$ 469,08, m/z encontrada 469,7 $[M+H]^+$.
 2. Una mezcla de 1 (150 mg, 0,32 mmol), 1,1-dióxido de tiomorfolina (180 mg, 1,3 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (90 mg, 0,1 mmol), SPhos (80 mg, 0,2 mmol) y t-BuONa (170 mg, 1,8 mmol) en 1,4-dioxano seco (25 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por prep-TLC para proporcionar el Ejemplo 64 (35 mg, 21 %).

como un sólido blanco. masa calculada para $C_{27}H_{32}N_4O_3S_2$ 524,19, m/z encontrada 524,8 $[M+H]^+$, RMN de 1H (400 MHz, DMSO) δ ppm 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 6,77 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,69 (m, 8H), 3,58 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,04 (m, 8H), 2,76 (t, J = 5,6 Hz, 1H).

Ejemplo 65.

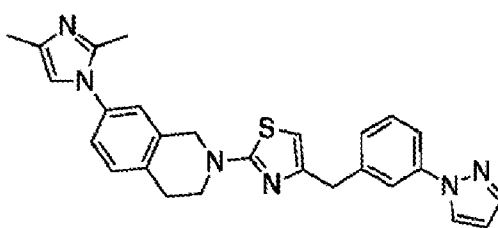


1. Una mezcla del intermediario 5 (200 mg, 0,44 mmol), TEA (134 mg, 1,33 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (32,4 mg, 0,044 mmol) en MeOH (2 ml) y MeCN (1 ml) se calentó a 100 °C en una bomba bajo atmósfera de CO durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, la torta de filtración se lavó con EA y el filtrado combinado se concentró para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 1 (140 mg, rendimiento del 73,4 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{22}N_4O_2S$ 430,53, m/z encontrada 430,8 $[M+H]^+$.

2. Una mezcla de 1 (140 mg, 0,33 mmol), $N_2H_4 \cdot H_2O$ (130 mg, 2,60 mmol) en EtOH (1 ml) y THF (1 ml) se colocó en una bomba que se calentó a 80 °C durante 5 días. La mezcla se concentró para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2 (125 mg, rendimiento del 89,3 %) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{22}N_6OS$ 430,53, m/z encontrada 430,8 $[M+H]^+$.

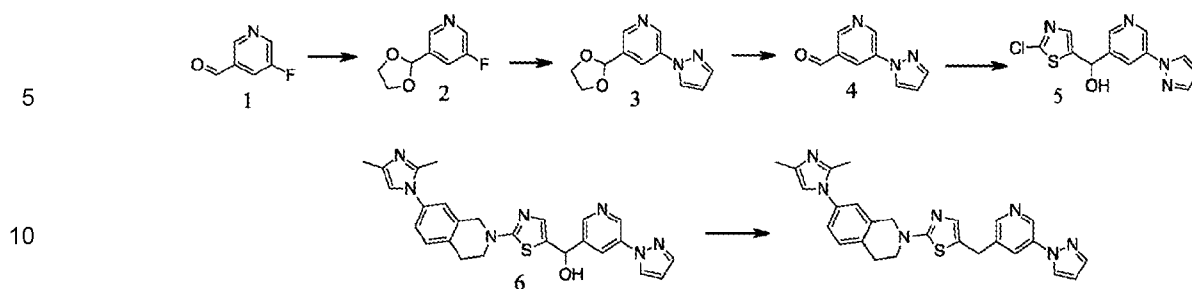
3. Una mezcla de 2 (120 mg, 0,28 mmol), ortoacetato de trimetilo (132 mg, 0,70 mmol), NH_4Cl (4,5 mg, 0,08 mmol) en EtOH (1 ml) y THF (1 ml) se colocó en un tubo sellado que se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió y se añadió ortoacetato de trimetilo (132 mg, 0,70 mmol) y NH_4Cl (4,5 mg, 0,08 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió y se concentró. El residuo resultante se purificó por prep-HPLC para proporcionar el Ejemplo 65 (30 mg, rendimiento del 23,7 %, pureza del 96,2 % 214 nm) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{22}N_6OS$ 454,55 m/z encontrada 454,8 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,46 (d, J = 2,2, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 3H), 7,73 (d, J = 1,5, 1H), 7,40 (d, J = 8,0, 1H), 7,36 (d, J = 8,6, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,53 (dd, J = 2,4, 1,8, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,70 (t, J = 5,9, 2H), 2,98 (t, J = 5,8, 2H), 2,58 (s, 3H).

Ejemplo 66.



1. Una mezcla de sal de clorhidrato del intermediario 1 (55 mg, 0,21 mmol), intermediario 34 (57,7 mg, 0,21 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (27,5 mg, 0,03 mmol), SPhos (24,7 mg, 0,06 mmol) y t-BuOK (84 mg, 0,75 mmol) en dioxano seco (4 ml) se agitó a 90 °C durante 4 h bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se enfrió a TA, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por prep-HPLC para proporcionar el Ejemplo 66 (1,9 mg, rendimiento del 2 %) como un sólido blanco. MS calculada: 467,2; MS encontrada: 468,3 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,08 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,96 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,68 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,95 (2H, s), 4,61 (2H, s), 6,29 (1H, d, J = 1,6 Hz), 6,38 (1H, s), 6,93 (1H, s), 7,22 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,31-7,34 (2H, m), 7,42-7,44 (2H, m), 7,50-7,60 (5H, m).

Ejemplo 67.



15 1. Una mezcla de 1 (2,00 g, 16,0 mmol), etanodiol (1,12 g, 18,0 mmol) y TsOH (100 mg, 0,53 mmol) en benceno (10 ml) se calentó a reflujo durante 18 h y se concentró. El residuo se disolvió en Et_2O y la solución se lavó con NaHCO_3 al 10 %. La mezcla orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró, y el filtrado se evaporó para dar 2 (1,45 g, 54 %) como un aceite incoloro.

20 2. A una solución de 1H-pirazol (1,16 g, 17,0 mmol) en DMF anhidro (10,0 ml) se añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 3,50 g, 87,0 mmol) bajo atmósfera de N_2 , y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 h. Luego se añadió gota a gota una solución de 2 (1,45 g, 8,57 mmol) en DMF (3,0 ml) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a TA, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 3 (862 mg, rendimiento del 58 %) como un aceite incoloro.

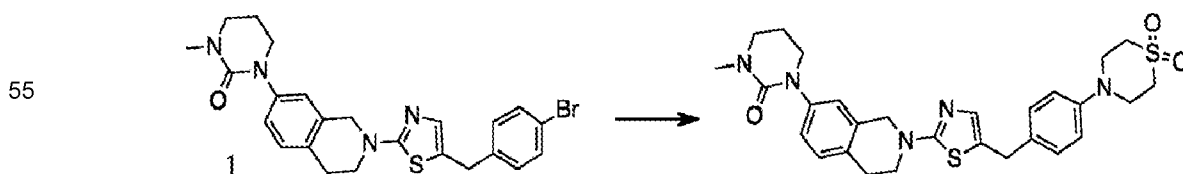
25 3. Una mezcla de 3 (862 mg, 3,97 mmol), CuSO_4 (64,0 mg, 0,40 mmol), H_2O (5,00 ml) y HCO_2H (20,0 ml) se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió, se vertió en agua y se basificó con K_2CO_3 acuoso hasta pH 8. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 4 (320 mg, rendimiento del 46 %) como un aceite incoloro.

30 4. A una solución de 2-clorotiazol (221 mg, 1,85 mmol) en THF seco (10 ml) a -78 °C bajo atmósfera de N_2 se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M, 0,8 ml, 2,00 mmol). Después de 1 h, se añadió gota a gota una solución de 4 (320 mg, 1,85 mmol) en THF seco (3 ml). La solución resultante se calentó lentamente hasta TA. La mezcla se diluyó con solución de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 5 (173 mg, rendimiento del 32 %) como un aceite amarillo.

35 5. Una mezcla de 5 (388 mg, 1,33 mmol), sal de clorhidrato del intermediario 1 (350 mg, 1,33 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (91,5 mg, 0,1 mmol), SPhos (82,3 mg, 0,2 mmol) y t-BuOK (446 mg, 3,99 mmol) en dioxano seco (6 ml) se agitó a 90 °C durante 4 h bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se enfrió a TA, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó por prep-HPLC para proporcionar 6 (170 mg, rendimiento del 26 %) como un sólido blanco.

40 6. A una solución de 6 (170 mg, 0,35 mmol) en TFA (10 ml) se añadió TES (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por prep-HPLC para proporcionar el Ejemplo 67 (5,20 mg, rendimiento del 3 %) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,08 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,94 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,67 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,15 (2H, s), 4,60 (2H, s), 6,60 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,91 (1H, s), 7,08 (1H, s), 7,22 (1H, s), 7,30 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,81 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,13 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,60 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,97 (1H, d, J = 2,4 Hz).

50 Ejemplo 68.



60 1. Siguiendo el procedimiento que se describió para el Ejemplo 1 excepto que se usó Cs_2CO_3 (1,37 mg) en lugar de K_2CO_3 y la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 h, el intermediario 6 (400 mg) y el intermediario 35 (580 mg) se convirtieron en 1 (600 mg, 85 %) como un aceite marrón. MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{BrN}_4\text{OS}$ 496,09. m/z encontrada 496,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

65 2. Una mezcla de 1 (500 mg, 1 mmol), 1,1-dióxido de tiomorfolina (405 mg, 3 mmol), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (288 mg, 0,5 mmol), SPhos (205 mg, 0,5 mmol) y t-BuONa (290 mg, 3,0 mmol) en 1,4-dioxano seco (30 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó

por cromatografía en gel de sílice. El material resultante se purificó por prep-TLC para proporcionar el Ejemplo 68 (50 mg, 9 %) como un sólido blanco. masa calculada para $C_{28}H_{33}N_5O_3S_2$ 551,2, m/z encontrada 551,72 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,17 - 7,03 (m, 5H), 7,00 - 6,92 (m, 3H), 4,49 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,77 - 3,69 (m, 4H), 3,62 (m, 4H), 3,19 - 3,03 (m, 4H), 2,86 (m, 5H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,24 (s, 2H).

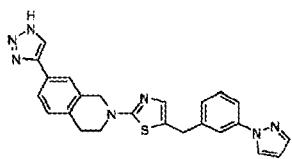
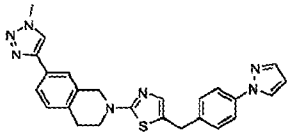
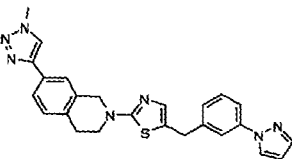
Evaluación de la actividad antiviral contra el citomegalovirus humano (CMVH)

Para evaluar su actividad antiviral, se probaron algunos compuestos contra el citomegalovirus humano (HCMV) *in vitro*. Se cultivaron células MRC5 humanas hasta confluencia ($\sim 1,0 \times 10^4$ células/pocillo) en un formato de placa de 96 pocillos en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con suero bovino fetal al 10 % (FBS), L-glutamina 2 mM, aminoácidos no esenciales 0,1 mM, HEPES 10 mM y penicilina y estreptomycin 100 U/ml de cada una y se infectaron con una variante de CMVH que expresa pUL99 marcado con mCherry (el producto del gen UL99 viral tardío) a una multiplicidad de 0,01 unidades infecciosas (UI) por célula. Los ensayos se realizaron por triplicado. Una hora después, el medio de las células se reemplazó con medio fresco que contiene los compuestos indicados a 25, 12,5, 6,25, 3,13, 1,56, 0,78, 0,39 μM o el portador en el que se disuelven los compuestos (DMSO). La concentración final de DMSO fue del 0,5 % en cada tratamiento. El rendimiento del virus en el cultivo se determinó 7 días después de la infección mediante la cuantificación de células fluorescentes (positivas para mCherry) en cada pocillo mediante microscopía fluorescente. Los resultados se graficaron mediante el uso de CDD Vault (CDD Vault fue desarrollado por Collaborative Drug Discovery, Inc., 1633 Bayshore Hwy, Suite 342, Burlingame, CA 94010) para calcular las IC₅₀. Los resultados de los compuestos que se probaron con este ensayo se proporcionan en la Tabla 1.

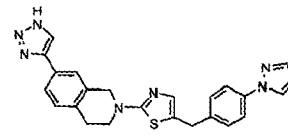
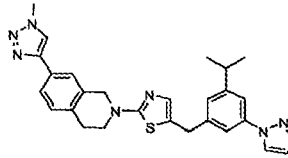
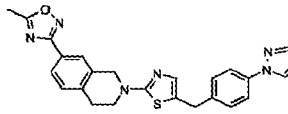
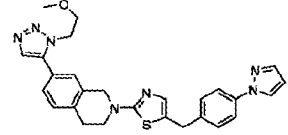
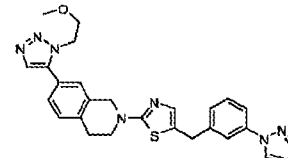
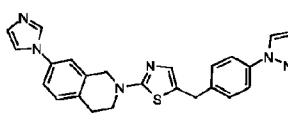
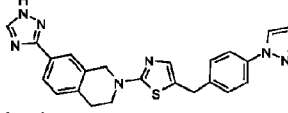
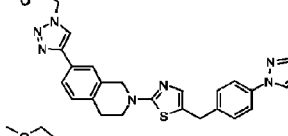
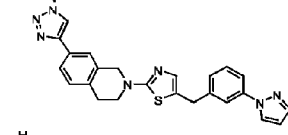
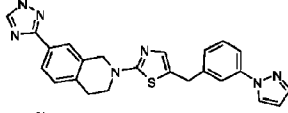
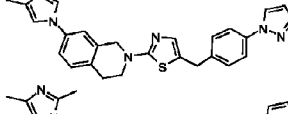
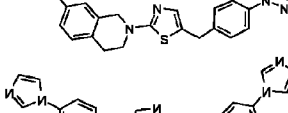
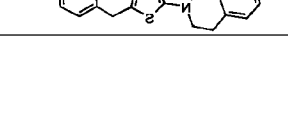
Evaluación de la actividad antiviral contra la influenza

Para evaluar su actividad antiviral, se probaron algunos compuestos contra la influenza humana adaptada a ratones (PR8) *in vitro*. Se cultivaron células MDCK caninas hasta confluencia ($\sim 1,0 \times 10^4$ células/pocillo) en un formato de placa de 96 pocillos en medio esencial mínimo de Eagle (EMEM) suplementado con suero bovino fetal al 10 % (FBS) y de penicilina y estreptomycin 100 U/ml de cada una. Los pocillos se lavaron en 1xPBS y se infectaron con una variante PR8 que expresa mCherry aguas abajo y se separó mediante un sitio de autoescisión 2A de la proteína NS-1 a una multiplicidad de 0,01 unidades infecciosas (UI) por célula en EMEM sin suero. Los ensayos se realizaron por triplicado. Una hora después, el medio que contiene el virus en las células se reemplazó con medio completo fresco que contiene los compuestos indicados a 25, 12,5, 6,25, 3,13, 1,56, 0,78, 0,39 μM o el portador en el que se disuelven los compuestos (DMSO) y suplementado con tripsina TPCK 2,511 g/ml. La concentración final de DMSO fue del 0,5 % en cada tratamiento. El rendimiento del virus en el cultivo se determinó 3 días después de la infección mediante la cuantificación de células fluorescentes (positivas para mCherry) en cada pocillo mediante microscopía fluorescente. Los resultados se graficaron mediante el uso de CDD Vault (CDD Vault fue desarrollado por Collaborative Drug Discovery, Inc., 1633 Bayshore Hwy, Suite 342, Burlingame, CA 94010) para calcular las IC₅₀. Los resultados de los compuestos que se probaron con este ensayo se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	Estructura	IC ₅₀ del HCMV (μM)	IC ₅₀ de la influenza (μM)
4		0,758	>25
2		1,17	6,017
3		1,91	>25

ES 3 006 445 T3

Ejemplo	Estructura	IC50 del HCMV (µM)	IC50 de la influenza (µM)
5		0,807	>25
10		11,7	ND
15		3,367	ND
20		1,695	>25
25		2,008	>25
30		0,479	1,25
35		0,2	>25
40		1,695	>25
45		5,977	>25
50		1,847	>25
55		1,056	22,9
60		0,453	2,11
65		0,748	0,672

ES 3 006 445 T3

Ejemplo	Estructura	IC50 del HCMV (μM)	IC50 de la influenza (μM)
5		1,078	>25
		1,302	6,917
10		4,482	ND
15		1,189	12,467
20		5,271	ND
25		2,625	ND
30		0,306	1,602
		0,707	2,961
35		0,353	0,663
40		0,911	>25
45		0,637	>25
		0,345	2,229
50		1,888	1,324
55		4,425	ND
60		0,803	2

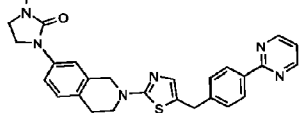
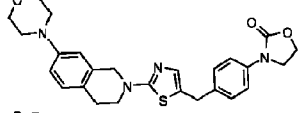
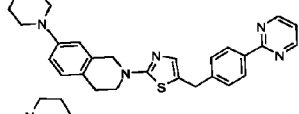
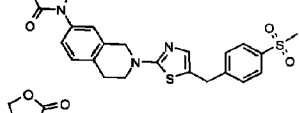
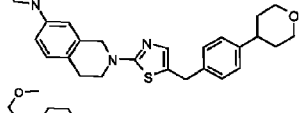
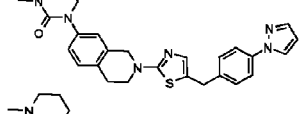
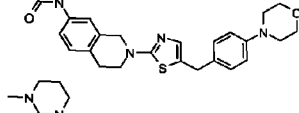
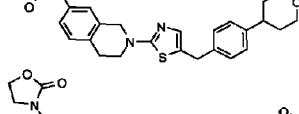
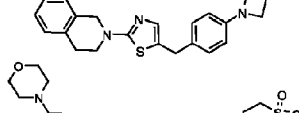
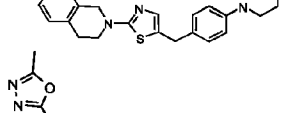
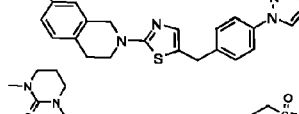
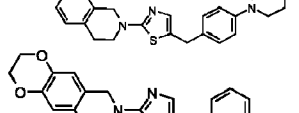
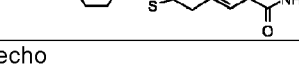
ES 3 006 445 T3

Ejemplo	Estructura	IC50 del HCMV (μM)	IC50 de la influenza (μM)
5		0,979	0,716
10		0,903	4,151
15		0,633	3,474
20		0,891	3,492
25		0,666	1,094
30		0,423	10,3
35		2,745	12,386
40		0,956	2,483
45		0,858	0,289
50		0,553	0,982
55		4,899	>25
60		2,468	>25
65		2,139	10,539
70		10	>25

ES 3 006 445 T3

Ejemplo	Estructura	IC50 del HCMV (μM)	IC50 de la influenza (μM)
5	72	0,537	>25
10	37	9,96	>25
15	43	0,617	1,163
20	38	3,489	3,681
25	44	0,552	1,58
30	55	3,826	2,393
35	56	0,317	2,254
40	46	0,605	3,324
45	47	0,796	4,01
50	48	0,195	1,517
55	49	0,516	ND
60	50	0,613	4,719
	51	0,737	2,41
	53	>4,167	11,241
	57	0,742	10,443

65

Ejemplo	Estructura	IC50 del HCMV (µM)	IC50 de la influenza (µM)
5		1,357	>25
10		1,128	3,543
15		1,095	ND
20		4,708	>25
25		0,362	1,412
30		1,777	ND
35		9,842	>25
40		0,73	1,29
45		ND	7,451
50		ND	0,639
55		ND	1,787
60		ND	ND
65		8,63	ND

ND = no hecho

60

También se probaron algunos compuestos de la Tabla 1 y se descubrió que inhiben la replicación del RSV, la cepa MR776 del virus Zika y el virus BK en cultivos celulares.

Otras modalidades

65

Se debe entender que, si bien la invención se ha descrito junto con la descripción detallada de la misma, la

descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que está definido por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

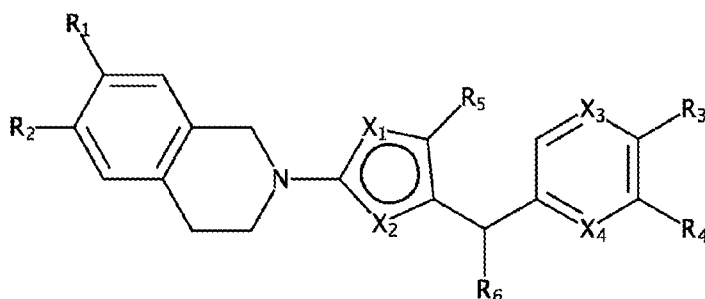
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un compuesto de Fórmula I:



en donde:

uno de X1 y X2 es N y el otro es S;

X3 y X4 se seleccionan independientemente de C y N; y cuando X3 es C está opcionalmente sustituido con metilo, etilo, propilo, i-propilo o n-propilo;

uno de R1 y R2 es H y el otro es un arilo o cicloalquilo de 5 o 6 miembros con 0 a 3 heteroátomos en el anillo que se seleccionan independientemente de N y O y sustituidos con 0 a 3 grupos que se seleccionan independientemente de:

=O, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o NR7R8, alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR7R8 o -OR12, y cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con -R12, -OR12 o -NR7R8,

o R1 y R2 juntos forman un arilo o cicloalquilo de 5 o 6 miembros con 0 a 3 heteroátomos en el anillo que se seleccionan independientemente de N y O y sustituidos con 0 a 3 grupos que se seleccionan independientemente de:

=O, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o NR7R8, alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR7R8 o -OR12, y cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con -R12, -OR12 o -NR7R8;

R3 se selecciona de H, halo, -C=CH, -C=N, -OH, -OCF₃, -OCHF₂, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, -SO₂(alquilo C₁₋₆), -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -NHSO₂R7, -C(O)NR7R8, y una estructura de anillo que comprende un arilo de 5 o 6 miembros o un cicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros con 0 a 3 heteroátomos en el anillo que se seleccionan independientemente de N, O y S y sustituidos con 0 a 2 grupos que se seleccionan independientemente de =O, halo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8 o -OR12, -C(O)-alquilo C₁₋₆ y -C(O)O-alquilo C₁₋₆;

R4 se selecciona de H, halo, -C=CH, -C=N, -OH, -OCF₃, -OCHF₂, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, -SO₂(alquilo C₁₋₆), -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -NHSO₂R7, -C(O)NR7R8, una estructura de anillo que comprende un arilo de 5 o 6 miembros o un cicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros con 0 a 3 heteroátomos en el anillo que se seleccionan independientemente de N, O y S y sustituidos con 0 a 2 grupos que se seleccionan independientemente de =O, halo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8 o -OR12, -C(O)-alquilo C₁₋₆ y -C(O)O-alquilo C₁₋₆,

o el grupo R4 se une a X4 para formar un arilo o cicloalquilo de 5 o 6 miembros con 0 a 3 heteroátomos en el anillo que se seleccionan independientemente de N, O y S y sustituidos con 0 a 2 grupos que se seleccionan independientemente de =O, halo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8 o -OR12, -C(O)-alquilo C₁₋₆ y -C(O)O-alquilo C₁₋₆;

siempre y cuando:

al menos uno de R3 y R4 se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, -C=CH, -C=N, -OH, -OCF₃, -OCHF₂, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, -SO₂(alquilo C₁₋₆), -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -NHSO₂R7, y -C(O)NR7R8, y R3 y R4 no son ambos H;

R5 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, CF₃, CH₂CF₃ y halo;

R6 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, CF₃, CH₂CF₃, halo, ciclopropilmetilo y alcoxi C₁₋₄;

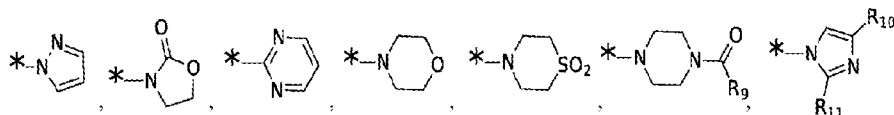
R7 y R8 se seleccionan independientemente, en cada caso, de H, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₆, ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo; y

R12 se selecciona independientemente, en cada caso, de H y alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado.

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:
R3 se selecciona del grupo que consiste en:

5



10

y -SO₂(alquilo C₁₋₆);
en donde:

15

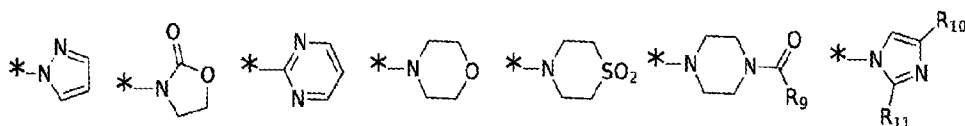
R9 se selecciona del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, y alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8; y

20

R10 y R11 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR7R8.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:
R4 se selecciona del grupo que consiste en:

25



30

y -SO₂(alquilo C₁₋₆);
en donde:

35

R9 se selecciona del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, y alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8; y

R10 y R11 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR7R8.

40

4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

uno de R1 y R2 es H y el otro es un arilo o cicloalquilo de 5 o 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos en el anillo que se seleccionan independientemente de N y O y sustituidos con 0 a 2 grupos que se seleccionan independientemente de:

45

=O, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8 o -OR12, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo,

50

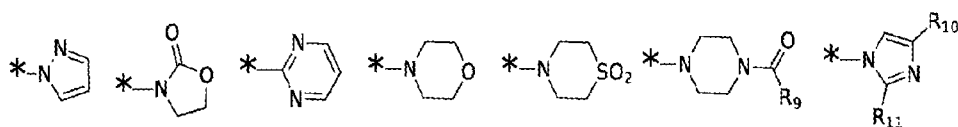
o R1 y R2 juntos forman un arilo, cicloalquilo o cicloalquenilo de 5 o 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos en el anillo que se seleccionan independientemente de N y O y sustituidos con 0 a 2 grupos que se seleccionan independientemente de:

=O, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8 o -OR12, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

55

5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en donde:
R3 se selecciona del grupo que consiste en:

60



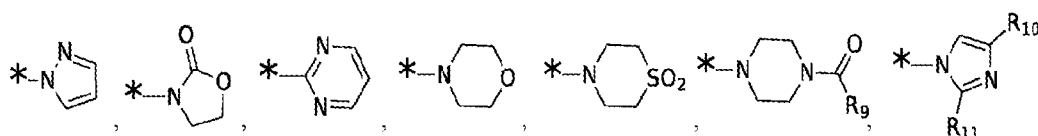
65

y -SO₂(alquilo C₁₋₆);
en donde:

R9 se selecciona del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, y alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8; y

R10 y R11 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR7R8; o en donde:

R4 se selecciona del grupo que consiste en:



y -SO₂(alquilo C₁₋₆);
en donde:

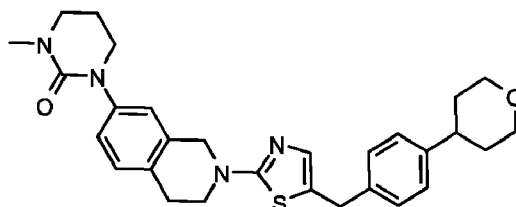
R9 se selecciona del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, y alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8; y

R10 y R11 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR7R8; o en donde:

uno de R1 y R2 es H y el otro es un arilo o cicloalquilo de 5 o 6 miembros con al menos un heteroátomo de N en el anillo y de 0 a 2 heteroátomos en el anillo adicionales que se seleccionan independientemente de N y O y sustituidos con 0 a 2 grupos que se seleccionan independientemente de:

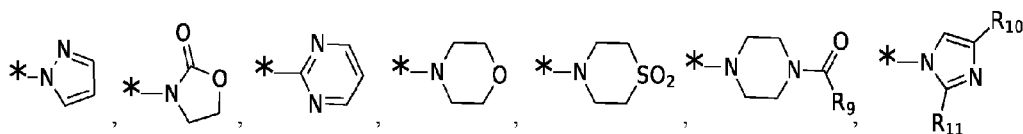
=O, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o NR7R8, alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR7R8 o -OR12, y cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con -R12, -OR12 o -NR7R8.

6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el compuesto de Fórmula I es:



7. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde:

R3 se selecciona del grupo que consiste en:

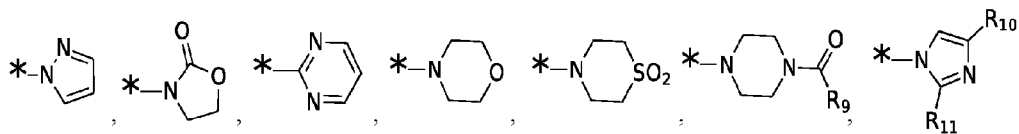


y -SO₂(alquilo C₁₋₆);
en donde:

R9 se selecciona del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, y alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8; y

R10 y R11 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR7R8; o en donde:

R4 se selecciona del grupo que consiste en:



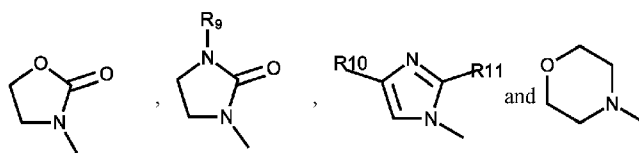
10 y -SO₂(alquilo C₁₋₆);
en donde:

15 R₉ se selecciona del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR₁₂ o -NR_{7R8}, y alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR_{7R8}; y

20 R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR₁₂ o -NR_{7R8}, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR_{7R8};

o en donde:

25 uno de R₁ y R₂ es H y el otro se selecciona del grupo que consiste en:

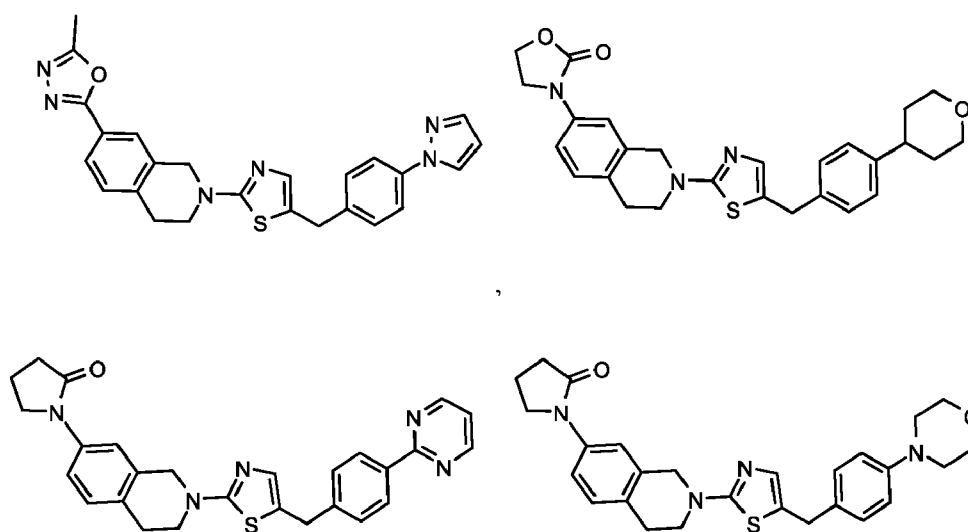


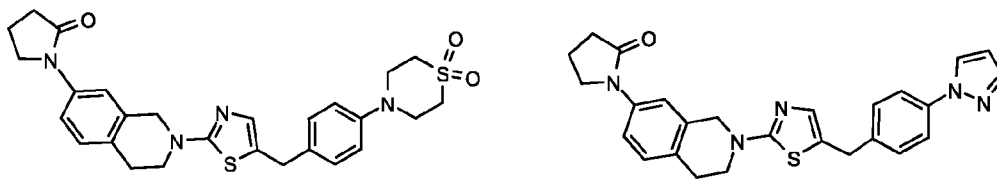
30 en donde:

35 R₉ se selecciona del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR₁₂ o -NR_{7R8}, y alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR_{7R8};

R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR₁₂ o -NR_{7R8}, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR_{7R8}.

8. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el compuesto de Fórmula I se selecciona del grupo que consiste en:





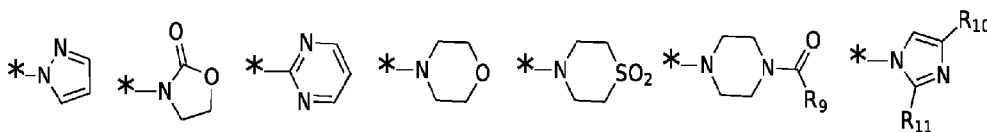
5

10

, y

9. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en donde:
R3 se selecciona del grupo que consiste en:

15



20

y -SO₂(alquilo C₁₋₆);
en donde:

25

R9 se selecciona del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, y alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8; y

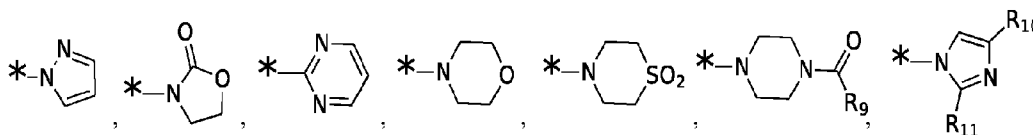
30

R10 y R11 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR7R8;

o en donde:

R4 se selecciona del grupo que consiste en:

35



40

y -SO₂(alquilo C₁₋₆);
en donde:

45

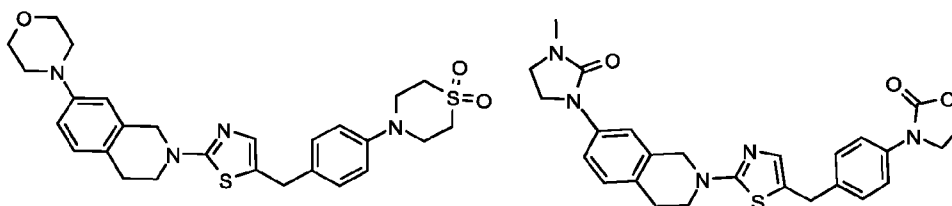
R9 se selecciona del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, y alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -NR7R8; y

50

R10 y R11 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con -OR12 o -NR7R8, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con NR7R8.

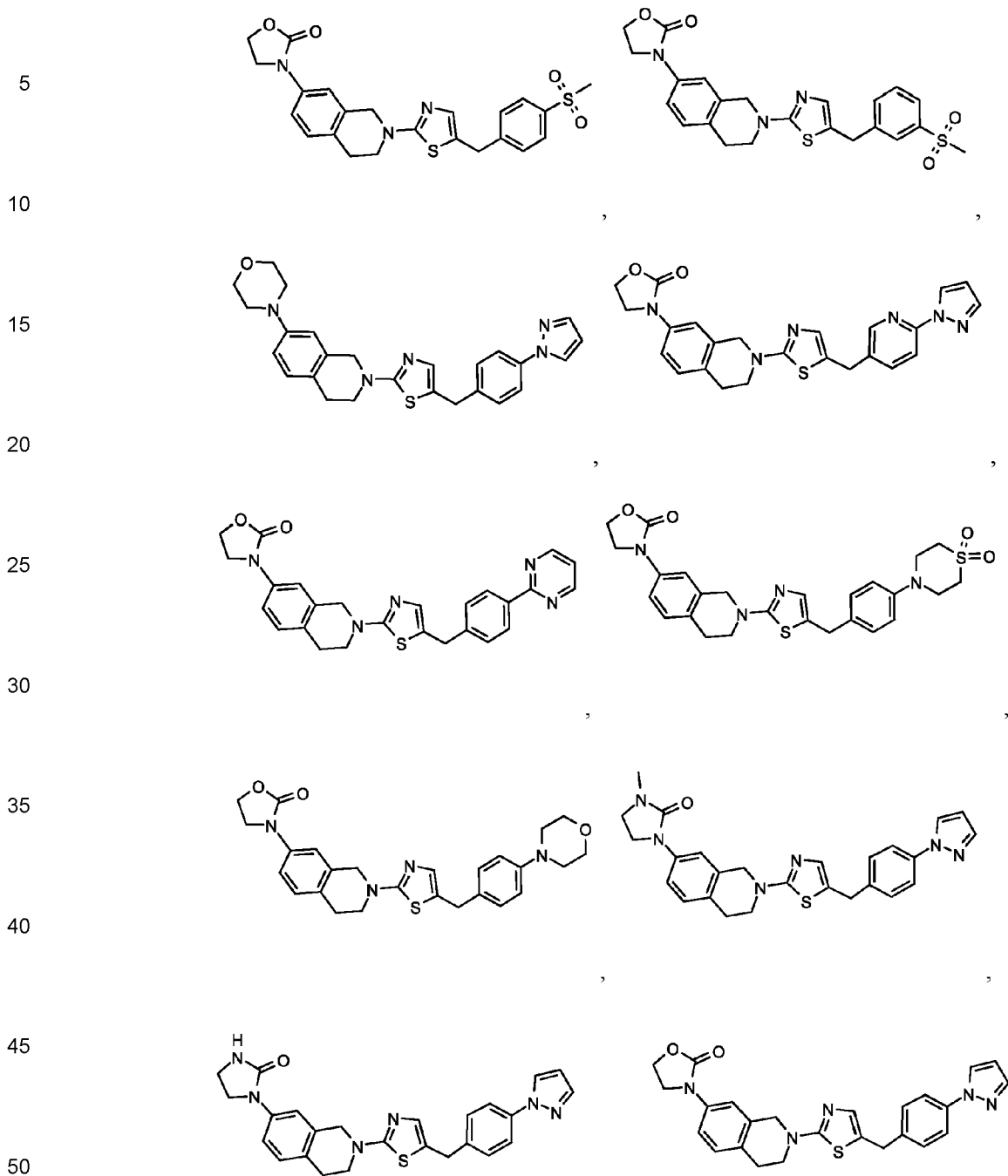
10. La composición de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el compuesto de Fórmula I se selecciona del grupo que consiste en:

55



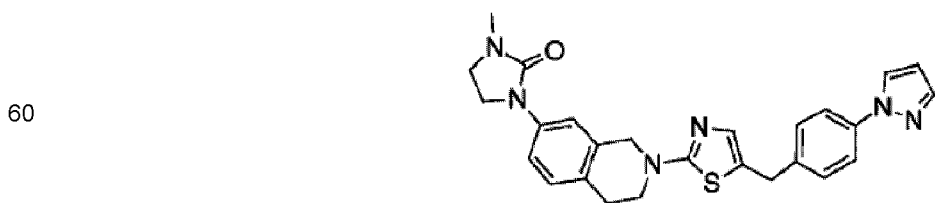
60

65



, y

11. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I es

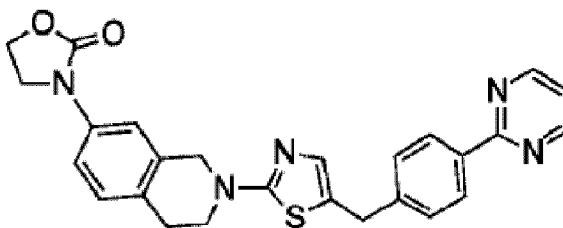


o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

12. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I es

5

10

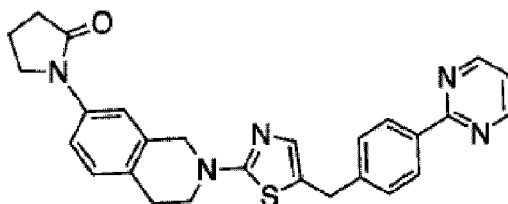


o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

13. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I es

20

25

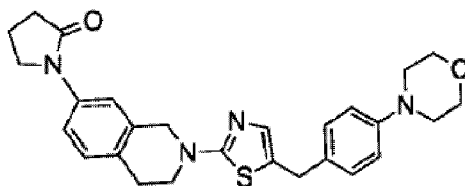


o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

14. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I es

30

35

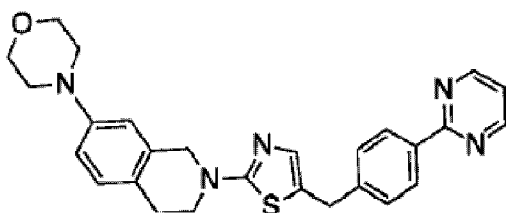


o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I es

40

45



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

16. Una composición farmacéutica que comprende la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

17. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en un método para tratar o prevenir una infección viral en un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha composición.

18. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el método comprende además administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente antiviral.

19. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el agente antiviral se selecciona del grupo que consiste en: aciclovir, docosanol, ribarivina, interferones y similares; acetato de celulosa, carbopol y carragenina, pleconaril, amantidina, rimantidina, fomivirsen, zidovudina, lamivudina, zanamivir, oseltamivir, brivudina, abacavir, adefovir, amprenavir, arbidol, atazanavir, atripla, cidofovir, combivir, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtida, entecavir, famciclovir,

65

fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, gardasil, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, inhibidor de la integrasa, lopinavir, lovirida, mk-0518, maraviroc, moroxidina, nelfinavir, nevirapina, nexavir, análogos de nucleótidos y/o nucleósidos, penciclovir, peramivir, podofilotoxina, ritonavir, saquinavir, estavudina, tenofovir, tenofovir disoproxilo, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina, zalcitabina, oligonucleótidos de morfolino, ribozima, inhibidores de la proteasa, un inhibidor del ensamblaje, brincidofovir, favipiravir, nitoxanida, letermovir, maribavir, CMX157 y una combinación de los mismos.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65