

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 617 879**

(51) Int. Cl.:

C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2013 PCT/US2013/037884**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2013 WO2013163241**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2013 E 13719360 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2855489**

(54) Título: **Derivados de imidazotiadiazol e imidazopiridazina como inhibidores del receptor activado por proteasa 4 (PAR4) para el tratamiento de la agregación plaquetaria**

(30) Prioridad:

26.04.2012 US 201261638567 P

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

20.06.2017

(73) Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (50.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US y
UNIVERSITÉ DE MONTREÁL (50.0%)**

(72) Inventor/es:

**PRIESTLEY, ELDON SCOTT;
POSY, SHOSHANA L.;
TREMBLAY, FRANCOIS;
MARTEL, ALAIN;
MARINIER, ANNE;
MILLER, MICHAEL, M. y
LAWRENCE, R., MICHAEL**

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 617 879 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazotiadiazol e imidazopiridazina como inhibidores del receptor activado por proteasa 4 (PAR4) para el tratamiento de la agregación plaquetaria

Campo de la invención

La presente invención proporciona imidazotiadiazoles novedosos y análogos de los mismos, que son inhibidores de la agregación plaquetaria y que son útiles en la prevención o el tratamiento de trastornos tromboembólicos. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a compuestos de la invención para su uso en el tratamiento o la profilaxis de un trastorno tromboembólico, o para su uso en la inhibición o la prevención de la agregación plaquetaria.

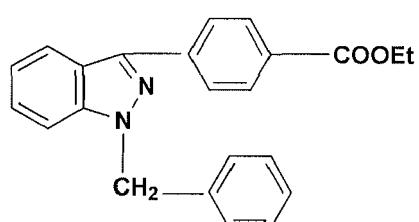
Antecedentes de la invención

Las enfermedades tromboembólicas siguen siendo la principal causa de muerte en los países desarrollados, a pesar de la disponibilidad de anticoagulantes, tales como warfarina (COUMADIN®), heparina, heparinas de bajo peso molecular (LMWH), pentasacáridos sintéticos y agentes antiplaquetarios, tales como aspirina y clopidogrel (PLAVIX®).

Las terapias de inhibición plaquetaria actuales tienen ciertas limitaciones, que incluyen un mayor riesgo de sangrado y una eficacia parcial (reducción del riesgo cardiovascular relativo en el intervalo del 20 al 30 %). Por lo tanto, sigue siendo un objetivo importante el descubrimiento y el desarrollo de antitrombóticos orales o parenterales seguros y eficaces para la prevención y el tratamiento de una amplia gama de trastornos tromboembólicos.

La alfa-trombina es el activador más potente conocido de la agregación plaquetaria y desgranulación. La activación de las plaquetas está involucrada causalmente en las oclusiones vasculares aterotrombóticas. La trombina activa las plaquetas mediante la escisión de los receptores acoplados a la proteína G, denominados receptores activados por proteasa (PAR). Los PAR proporcionan su propio ligando críptico presente en el dominio extracelular N-terminal que es desenmascarado por la proteólisis, con la consecuente unión intramolecular al receptor para inducir la señalización (mecanismo de ligando unido; Coughlin, S. R., *Nature*, 407: 258 - 264 (2000)). Los péptidos sintéticos que imitan la secuencia del extremo N-terminal recién formado tras la activación proteolítica pueden inducir la señalización independientemente de la escisión del receptor. Las plaquetas cumplen una función clave en los eventos aterotrombóticos. Las plaquetas humanas expresan al menos dos receptores de trombina, generalmente denominados PAR1 y PAR4. Los inhibidores de PAR1 han sido objeto de exhaustivas investigaciones, y varios compuestos, que incluyen vorapaxar y atopaxar, han alcanzado etapas más avanzadas de los ensayos clínicos. Recientemente, en el ensayo de fase III TRACER en pacientes con síndrome coronario agudo (ACS), vorapaxar no redujo de manera considerable los eventos cardiovasculares, sino que aumentó en gran medida el riesgo de sangrado grave (Tricoci, P. et al., *N. Eng. J. Med.*, 366(1): 20 - 33 (2012)). Por lo tanto, aun es necesario descubrir nuevos inhibidores plaquetarios que tengan mayor eficacia y menos efectos secundarios de sangrado.

Existen varios informes previos de estudios preclínicos de inhibidores de PAR4. Lee, F-Y. et al., "Synthesis of 1-Benzyl-3-(5'-hydroxymethyl-2'-furyl)indazole Analogues as Novel Antiplatelet Agents", *J. Med. Chem.*, 44 (22): 3746 - 3749 (2001) describen, en el resumen, que "se descubrió que el compuesto



58

es un inhibidor selectivo y potente de la activación plaquetaria dependiente del receptor activado por proteasa tipo 4 (PAR4).¹

El compuesto 58 también se denomina YD-3 en Wu, C.-C. et al., "Selective Inhibition of Protease-activated Receptor 4-dependent Platelet Activation by YD-3", *Thromb. Haemost.*, 87: 1026 - 1033 (2002). Véase también Chen, H. S. et al., "Synthesis and platelet activity", *J. Biorg. Med. Chem.*, 16: 1262 - 1278 (2008).

55 El documento E1166785 A1 y el documento EP0667345 describen varios derivados de pirazol que son útiles como inhibidores de la agregación plaquetaria.

El documento EP0005783 divulga derivados de 6-aryl-imidazo-[2,1-6]-1,3,4-tiadiazol útiles como antitrombóticos y trombolíticos.

5 El documento WO 2011/074658 y el documento EP2518066 divultan compuestos bicíclicos como agentes antiplaquetarios.

El documento EP0185345 divulga derivados de imidazol activado por 2-fenilo con actividad antitrombótica y cardiovascular.

10 Sumario de la invención

Se ha encontrado que los compuestos de imidazotiadiazol de acuerdo con la presente invención, son antagonistas de PAR4 que inhiben la agregación plaquetaria en los ensayos de agregación plaquetaria inducida por gamma-trombina. Además, se ha demostrado que un(os) compuesto(s) de la presente invención inhibe(n) la agregación plaquetaria en un ensayo de agregación plaquetaria inducido por alfa-trombina.

Por consiguiente, la presente invención proporciona imidazotiadiazoles novedosos, y análogos de los mismos, que son antagonistas de PAR4 y son útiles como inhibidores selectivos de la agregación plaquetaria, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

20 La presente invención también proporciona procesos y productos intermedios para preparar los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos o de los mismos.

25 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

30 La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de trastornos tromboembólicos.

La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, para su uso en terapia.

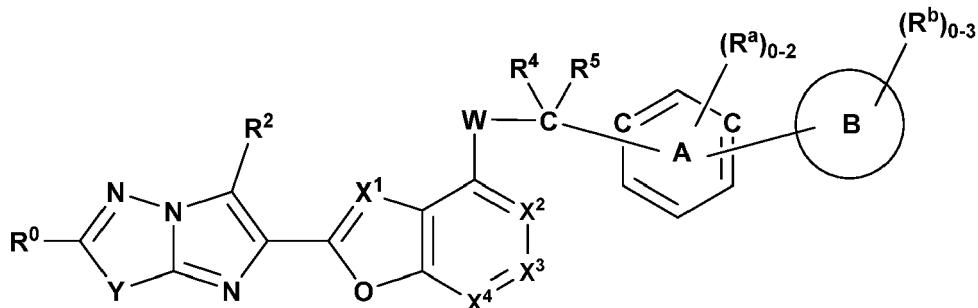
35 Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones.

Breve descripción de las figuras

40 La Figura 1 es un gráfico que muestra la eficacia del compuesto del Ejemplo 13 en la inhibición de la agregación de plaquetas lavadas humanas estimuladas por alfa-trombina 1,5 nM a lo largo del tiempo; y la Figura 2 es un gráfico que muestra la IC_{50} del compuesto del Ejemplo 13 en la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por alfa-trombina.

45 Descripción detallada

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de imidazotiadiazol, estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos o profármacos de los mismos, de Fórmula I que tienen la estructura:



50

o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que:

W es O o S;

R^0 es R^{1a} ;

Y es S o $-CR^8=CR^9-$;

R^{1a} se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:

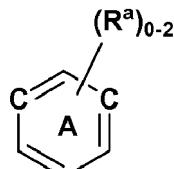
- 5 H,
halo,
alquilo C₁-C₄,
alquenilo C₂-C₃,
alquinilo C₂-C₃,
- 10 cicloalquilo C₃-C₄,
alcoxi C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂,
tetrahidrofuran-2-ilo;
alquiltio C₁-C₄,
- 15 alquil C₁-C₄-NH-,
(alquil C₁-C₄)₂N-,
halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl,
halo-cicloalquilo C₃-C₄,
- 20 halo-alcoxi C₁-C₂, y
halo-alquiltio C₁-C₂;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en:

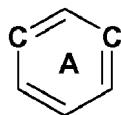
- 25 H,
halo,
alquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄,
halo-alquilo C₁-C₂,
halo-alcoxi C₁-C₂, CN, y
- 30 OH;

siempre que al menos uno de R^{1a} , R^8 y R^9 sea distinto de H;
 R^2 se selecciona de entre el grupo que consiste en:

- 35 H,
halo,
alquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄, y
ciano;
- 40 X¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en CH, N o CR¹⁰;
X², X³ y X⁴ se seleccionan independientemente de entre CR³ o N;
- 45 R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄,
alquiltio C₁-C₄, halo, OH, CN, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, alcoxi C₁-C₂-alcoxi C₁-C₂, halo-alquilo C₁-C₃, que contiene
de 1 a 5 halógenos, benciloxi sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo
que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH,
OCHF₂, di-alquil C₁-C₄-amino, y ciano, y -(CH₂)_n¹-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados
independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃,
heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, di-alquil C₁-C₄-amino, y ciano;
- 50 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxi-alquilo C₁-C₃, y
alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃; o R⁴ y R⁵ pueden tomarse junto con el carbono al que están unidos para formar un
anillo de cicloalquilo C₃-C₇,



- 55 es fenilo o un anillo de heteroarilo de 6 miembros, del que al menos un miembro de anillo es un nitrógeno, anillo



que está sustituido con 0 a 2 grupos R^a:

B se selecciona de entre el grupo que consiste en un arilo C₆-C₁₀, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, un heterociclico de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, y S, y un cicloalquilo C₃-C₈ que puede contener insaturación, todos los cuales están sustituidos con 0 a 3 grupos R^b:

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, halo, halo-alcoxi C₁-C₄, OH, CN, NO₂, NR⁶R⁷, COOH, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, (C=O)NR⁶R⁷, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfinilo, S(=O)₂NR⁶R⁷, y alquilo C₁-C₅ sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de entre halo, CF₃, OCF₃, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, di-alquilamino C₁-C₄-fenil-alquilo C₁-C₄, (di-alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-amino, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, y alquiltio C₁-C₄;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, halo, halo-alcoxi C₁-C₄, OH, CN, NO₂, NR⁶R⁷, COOH, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, (C=O)NR⁶R⁷, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfinilo, S(=O)₂NR⁶R⁷, N(R¹³)(C=O)NR⁶R⁷, N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR⁶R⁷, O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴, C₆-C₁₀ arilo, heteroarilo de 5 - 6 miembros, heterociclico de 4 a 10 miembros y alquilo C₁-C₅ sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de entre halo, CF₃, OCF₃, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-aminofenil-alquilo C₁-C₄, (di-alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-amino, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, alcoxi C₁-C₄-fenil-alcoxi C₁-C₄, heterociclico de 4 a 10 miembros y alquiltio C₁-C₄;

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en:

- 25 H,
alquilo C₁-C₄,
halo-alquilo C₁-C₄,
alquilen C₁-C₄-oxi-alquileno C₁-C₄,
alquenilo C₂-C₄,
alquinilo C₂-C₄,
- 30 -(CR¹⁴R¹⁴)_n¹-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, di-alquil C₁-C₄-amino, y ciano,
- 35 -(CHR¹³)_n¹-cycloalquilo C₃-C₆ sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, y alquilo C₁-C₄,
-(CHR¹³)_n¹-heterociclico de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, y alquilo C₁-C₄,
- 40 -(CHR¹³)_n¹-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, y alquilo C₁-C₄,
di-alquil C₁-C₄-amino-alquilo C₁-C₄,
alquil C₁-C₄-carbonilamino-alquilo C₁-C₄,
di-alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
- 45 di-alquil C₁-C₄-aminofenilo,
hidroxi-alquilo C₁-C₄,
ciano-alquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄-carbonil-alquilo C₁-C₄,
- 50 alcoxi C₁-C₄-carbonilo,
alquil C₁-C₄-carbonilo,
fenilcarbonilo;
alcoxi C₁-C₄-carbonilamino-alquilo C₁-C₄-carbonilo,
di-alquil C₁-C₄-amino-alquilo C₁-C₄-carbonilo,
- 55 amino-alquilo C₁-C₄-carbonilo,
heterociclico de 4 a 10 miembros-carbonilo y,

como alternativa, R⁶ y R⁷, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, NR¹³, O y S(O)_p;

R¹³ se selecciona independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆ y -

(CH₂)fenilo;

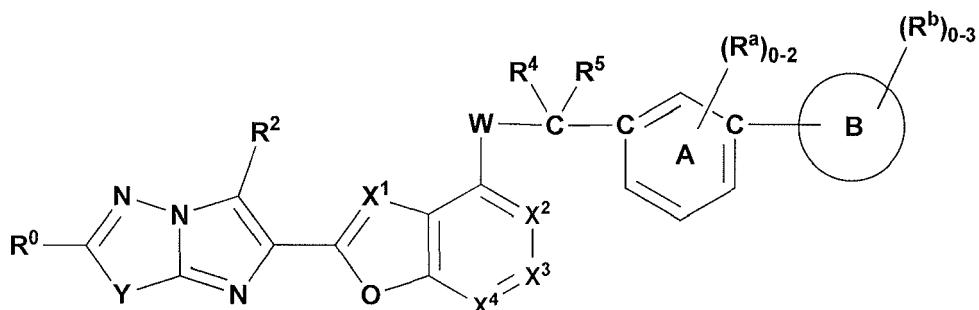
R¹⁴ se selecciona independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilamino, (aril C₆-C₁₀-carbonilamino), (un heteroarilcarbonilamino de 5 a 10 miembros) y -(CH₂)_n 1fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, di-alquil C₁-C₄-amino, y ciano,

R¹⁰ se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, halo, alcoxi C₁-C₄, y halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl;

n¹, en cada caso, se selecciona de entre 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

p, en cada caso, se selecciona de entre 0, 1 y 2.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que los compuestos son compuestos de Fórmula IAA:



IAA.

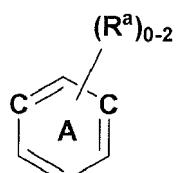
En otra realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en los que W es O.

20 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en los que:

W es O;

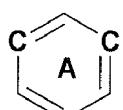
R⁰ es R^{1a};

Y es S o -CR⁸=CR⁹;



es fenilo o un anillo de heteroarilo de 6 miembros, del que al menos un miembro de anillo es un nitrógeno, anillo

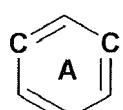
30



que está sustituido con 0 a 2 grupos R^a;

⑤ está unido en la posición meta de

35



y se selecciona de entre el grupo que consiste en anillo de arilo C₆-C₁₀, un anillo de heteroarilo de 5 a 10 miembros, un anillo de heterociclico de 4 a 10 miembros o un anillo de cicloalquilo de C₃-C₆ miembros, en los que cada anillo ⑤ está sustituido con 0 a 3 grupos R^b;

R^{1a} se selecciona de entre el grupo que consiste en:

H,
halo,
alquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄,
5 halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, y
alquiltio C₁-C₄;

R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en:

10 H,
alquilo C₁-C₄,
halo,
alcoxi C₁-C₄,
CF₃,
15 CF₃O,
CHF₂, y
OH;

20 siempre que al menos uno de R^{1a}, R⁸ y R⁹ sea distinto de H;
R² se selecciona de entre el grupo que consiste en:

25 H,
halo,
alquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄, y
ciano;

30 X¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en CH, N o CR¹⁰;
X², X³ y X⁴ se seleccionan independientemente de entre CR³ o N;
R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, alcoxi C₁-C₄, halo, CF₃O, CHF₂O, y halo-alquilo C₁-C₂, que
contiene de 1 a 5 halógenos;
R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de entre H y alquilo C₁-C₆, o R⁴ y R⁵ pueden tomarse junto con el
carbono al que están unidos para formar un anillo de cicloalquilo C₃-C₆;
R^a se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en:

35 H, halo, OCF₃, NR⁶R⁷, OCHF₂, halo-alquilo C₁-C₂ sustituido con 1 a 5 flúor, CF₃,
alquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄,
alquiltio C₁-C₄,

40 OH,
CN,
NO₂,
COOH,
45 alcoxi C₁-C₄-carbonilo,
C(=O)NR⁶R⁷,
alquil C₁-C₄-sulfonilo, y
S(=O)₂NR⁶R⁷;

50 R^b se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en:

55 H, halo, OCF₃, NR⁶R⁷, OCHF₂, halo-alquilo C₁-C₂ sustituido con 1 a 5 flúor, CF₃,
alquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄,
alquiltio C₁-C₄,

60 OH,
CN,
NO₂,
COOH,
alcoxi C₁-C₄-carbonilo,
C(=O)NR⁶R⁷,
alquil C₁-C₄-sulfonilo, y
S(=O)₂NR⁶R⁷; o

65 R⁶ y R⁷ se seleccionan, independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en:

H,
alquilo C₁-C₄, y
-(CH₂)_n¹ fenilo,

- 5 como alternativa, R⁶ y R⁷, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocílico de 4 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, NR¹³, O y S(O)_p;
 R¹³ se selecciona independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄ y -(CH₂)fenilo;
- 10 n¹, en cada caso, se selecciona de entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5; y
 p, en cada caso, se selecciona de entre 0, 1 y 2.

En otra realización más, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que:

- 15 Y es S o CH=CH-;
 X¹ es CH o N;
 X², X³ y X⁴ son cada uno independientemente CR³;
 R⁰ es R^{1a};
 20 R^{1a} se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:

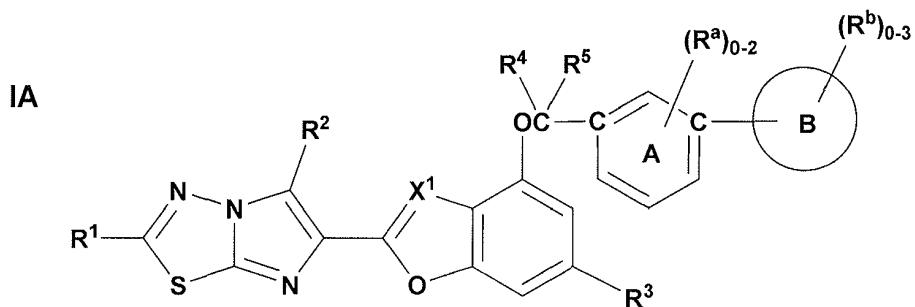
alquilo C₁-C₄,
 alquiltio C₁-C₄,
 25 alcoxi C₁-C₄, y
 halo-alquilo C₁-C₂ que contiene de 1 a 5 halógenos;

R² es H;
 R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en:

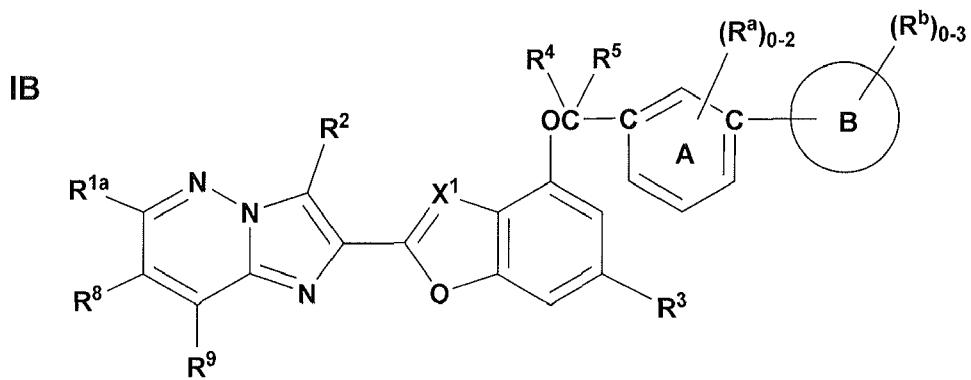
30 alcoxi C₁-C₄,
 H, y
 halo; y

R⁴ y R⁵ son cada uno H.

35 En otra realización más, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que los compuestos son compuestos de Fórmula IA e IB:



40 y

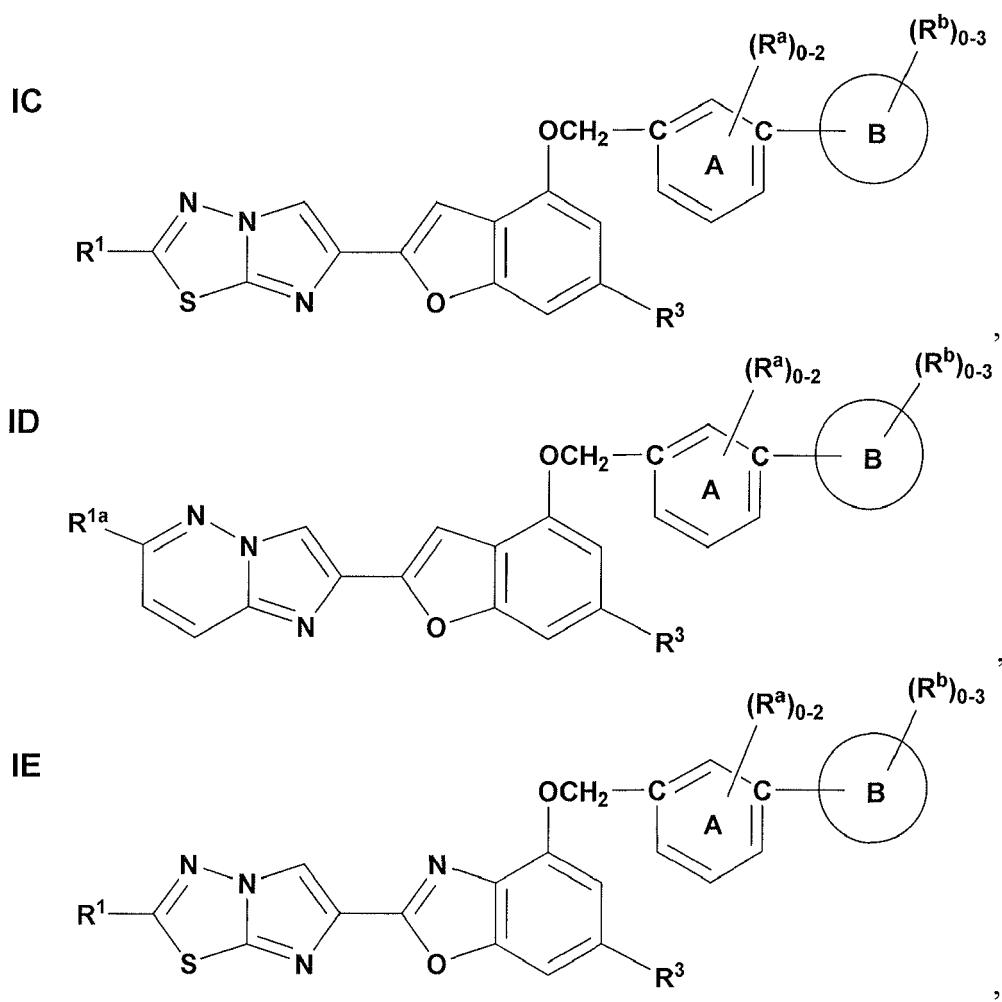


donde

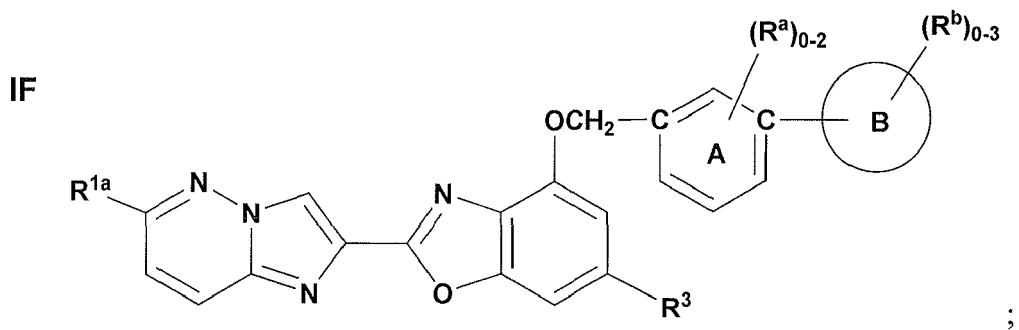
R¹ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:

- 5 halo,
alquilo C₁-C₄,
alquenilo C₂-C₃,
alquinilo C₂-C₃,
cicloalquilo C₃-C₄,
- 10 alcoxi C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂,
tetrahidrofuran-2-ilo;
alquiltio C₁-C₄,
alquil C₁-C₄-NH-,
15 (alquil C₁-C₄)₂N-,
halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl,
halo-cicloalquilo C₃-C₄,
halo-alcoxi C₁-C₂, y
halo-alquiltio C₁-C₂.
- 20

En una realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que los compuestos son compuestos de Fórmula IC, ID, IE y IF:



y

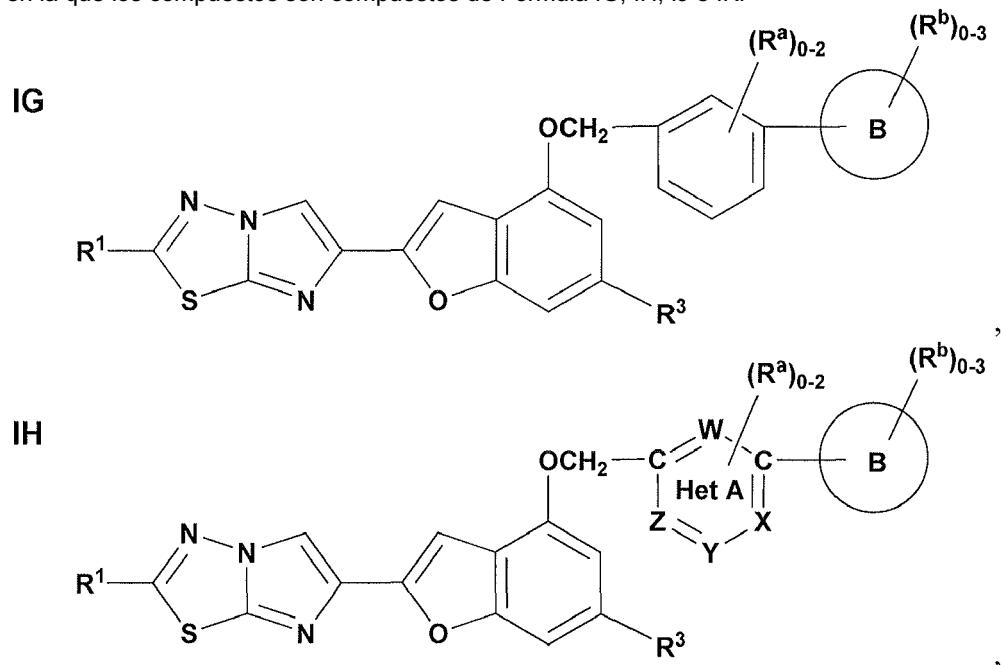


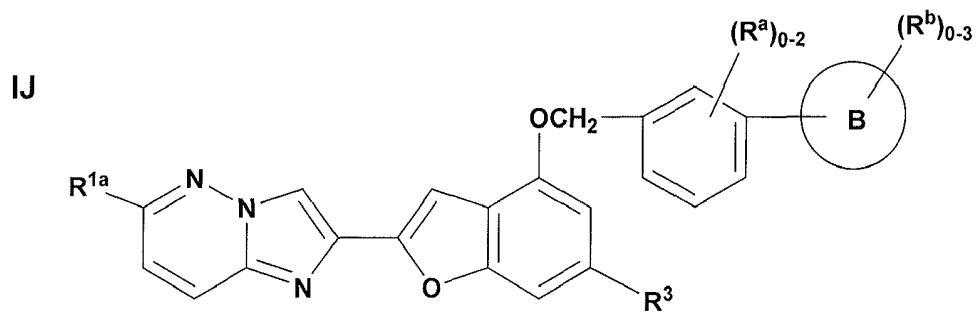
donde

5 R¹ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:

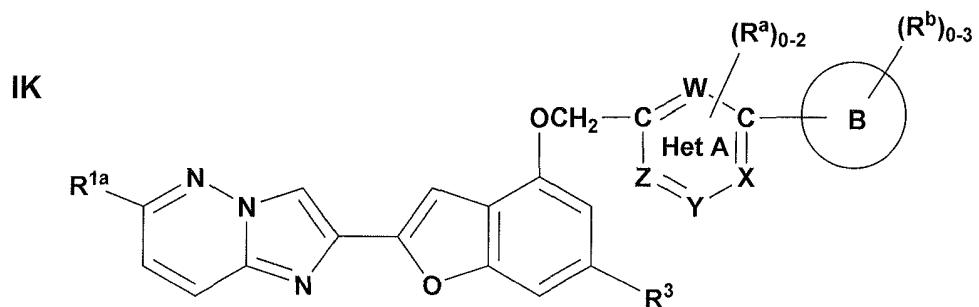
- halo,
- alquilo C₁-C₄,
- alquenilo C₂-C₃,
- 10 alquinilo C₂-C₃,
- cicloalquilo C₃-C₄,
- alcoxi C₁-C₄,
- 15 alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂,
- tetrahidrofuran-2-ilo;
- 15 alquiltio C₁-C₄,
- alquil C₁-C₄-NH-,
- (alquil C₁-C₄)₂N-,
- halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl,
- halo-cicloalquilo C₃-C₄,
- 20 halo-alcoxi C₁-C₂, y
- halo-alquiltio C₁-C₂.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que los compuestos son compuestos de Fórmula IG, IH, IJ e IK:





o



5 donde: W, X, Y y Z se seleccionan independientemente de entre C-(R^a)₀₋₂ o N, al menos uno de W, X, Y y Z siendo N; y

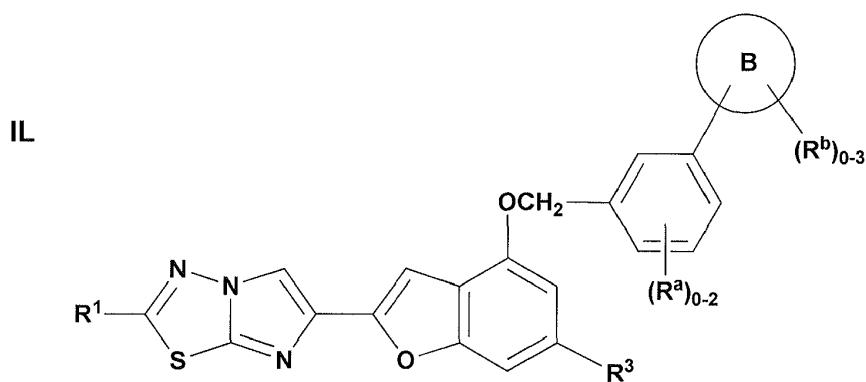
R¹ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:

10

- halo,
- alquilo C₁-C₄,
- alquenilo C₂-C₃,
- alquinilo C₂-C₃,
- cicloalquilo C₃-C₄,
- alcoxi C₁-C₄,
- alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂,
- tetrahidrofuran-2-ilo;
- alquiltio C₁-C₄,
- 20 alquil C₁-C₄-NH-,
- (alquil C₁-C₄)₂N-,
- halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl,
- halo-cicloalquilo C₃-C₄,
- halo-alcoxi C₁-C₂, y
- halo-alquiltio C₁-C₂.

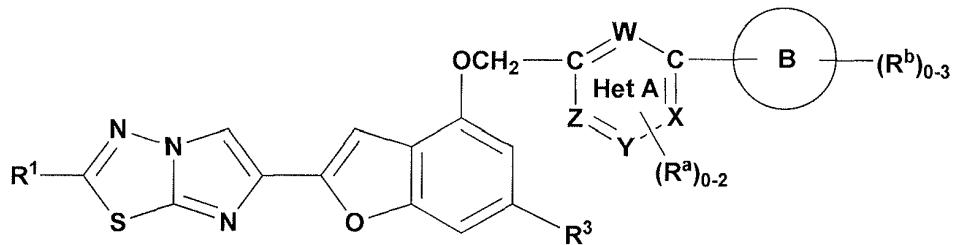
25

En una realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que los compuestos son compuestos de Fórmula IL e IM:



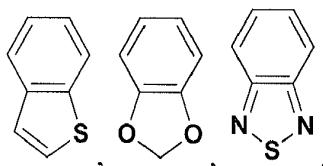
30

o

IM

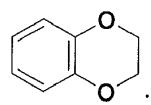
donde:

- 5 Het A se selecciona de entre el grupo que consiste en piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, y triazinilo;
 ② se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tienilo,
 tiazolilo,



10

y



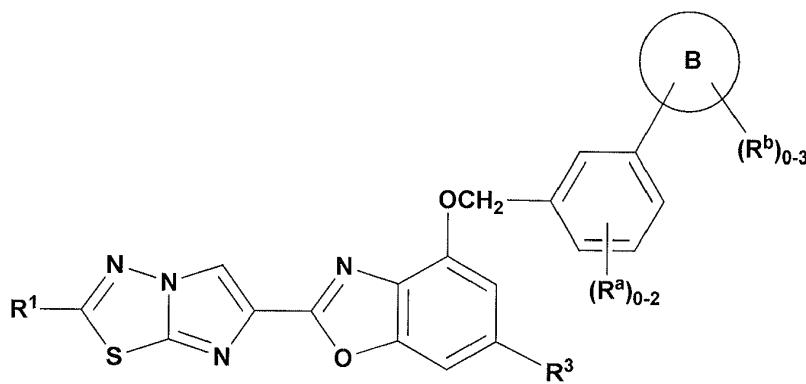
15

y

R¹ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:

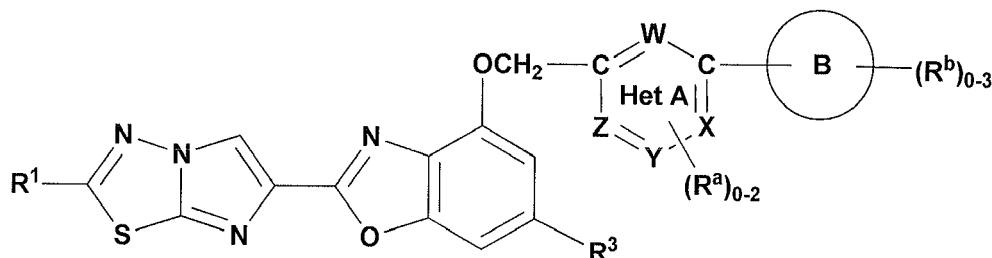
- halo,
 20 alquilo C₁-C₄,
 alquenilo C₂-C₃,
 alquinilo C₂-C₃,
 cicloalquilo C₃-C₄,
 alcoxi C₁-C₄,
 25 alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂,
 tetrahidrofuran-2-ilo;
 alquiltio C₁-C₄,
 alquil C₁-C₄-NH-,
 (alquil C₁-C₄)₂N-,
 30 halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl,
 halo-cicloalquilo C₃-C₄,
 halo-alcoxi C₁-C₂, y
 halo-alquiltio C₁-C₂.

- 35 En una realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que los compuestos son compuestos de Fórmula IP e IQ:

IP

o

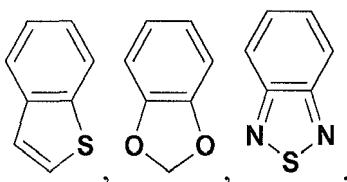
IQ



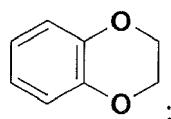
5 donde:

Het A se selecciona de entre el grupo que consiste en piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, y triazinilo;
 B se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, naftil piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tienilo, tiazolilo,

10



y



15

y

R¹ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:

20

halo,
 alquilo C₁-C₄,
 alquenilo C₂-C₃,
 alquinilo C₂-C₃,
 cicloalquilo C₃-C₄,
 alcoxi C₁-C₄,
 alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂,
 tetrahidrofuran-2-ilo;
 alquiltio C₁-C₄,
 alquil C₁-C₄-NH-,
 (alquil C₁-C₄)₂N-,
 halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl,
 halo-cicloalquilo C₃-C₄,
 halo-alcoxi C₁-C₂, y
 halo-alquiltio C₁-C₂.

35

En una realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que los compuestos son compuestos de Fórmula IA.

40

En una realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que los compuestos son compuestos de Fórmula IB.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que los compuestos son compuestos de Fórmula IC.

45

En una realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que los compuestos son compuestos de Fórmula ID.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que los compuestos son compuestos de Fórmula IE.

5 En una realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que los compuestos son compuestos de Fórmula IF.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que los compuestos son compuestos de Fórmula IG.

10 En una realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que los compuestos son compuestos de Fórmula IH.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que los compuestos son compuestos de Fórmula IJ.

15 15 En una realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que los compuestos son compuestos de Fórmula IK.

20 En una realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que los compuestos son compuestos de Fórmula IL.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que los compuestos son compuestos de Fórmula IM.

25 25 En una realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que los compuestos son compuestos de Fórmula IP.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que los compuestos son compuestos de Fórmula IQ.

30 30 En otra realización más, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, donde:

R^a se selecciona de entre el grupo que consiste en H, halo, OCF₃, OCHF₂, NR⁶R⁷, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, (C=O)NR⁶R⁷, alquil C₁-C₄-sulfonilo, S(=O)₂NR⁶R⁷, y alquilo C₁-C₅ sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de entre halo, CF₃, OCF₃, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-aminofenil-alquilo C₁-C₄, (di-alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-amino, y cicloalquilo C₃-C₆; y

R^b se selecciona de entre el grupo que consiste en H, halo, OCF₃, OCHF₂, NR⁶R⁷, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, (C=O)NR⁶R⁷, alquil C₁-C₄-sulfonilo, S(=O)₂NR⁶R⁷, y alquilo C₁-C₅ sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de entre halo, CF₃, OCF₃, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-aminofenil-alquilo C₁-C₄, (di-alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-amino, y cicloalquilo C₃-C₆,

45 45 En otra realización más, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en:

OH;

CN;

50 NO₂;

NR⁶R⁷;

carboxi;

halo;

OCF₃;

55 OCHF₂;

alquilo C₁-C₄;

halo-alquilo C₁-C₂ sustituido con 1 a 5 flúor;

alcoxi C₁-C₄;

alcoxi C₁-C₄-carbonilo;

60 C(=O)NR⁶R⁷;

alquil C₁-C₄-sulfonilo;

S(=O)₂NR⁶R⁷;

ariolo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, CF₂CH₃, OCHF₂, y ciano;

65 ariloxi, donde el arilo está sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, OCHF₂, y ciano;

ariltio, donde el arilo está sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, OCHF₂, y ciano; aril-alcoxi C₁-C₄, donde el arilo está sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, OCHF₂, y ciano;

5 cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, OCHF₂, y ciano;

cicloalcoxi C₃-C₆ sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, OCHF₂, y ciano;

10 heteroaril de 5 a 10 miembros-alquilo C₁-C₄, donde el heteroarilo está sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, OCHF₂, y ciano;

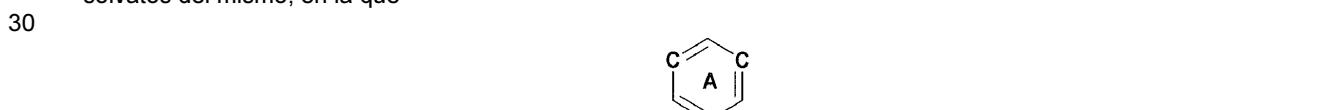
15 heteroaril de 5 a 10 miembros-alcoxi C₁-C₄, donde el heteroarilo está sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, OCHF₂, y ciano;

15 aril-alquilo C₁-C₄, donde el arilo está sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, OCHF₂, y ciano;

20 heterociclico de 4 a 10 miembros-carbonilo, donde el heterociclico está sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, OCHF₂, y ciano;

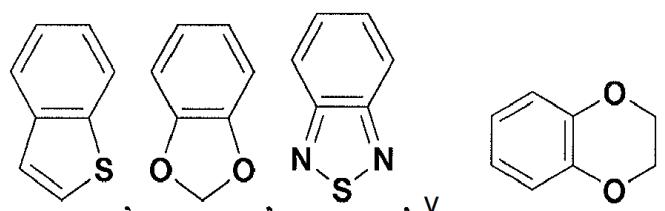
25 heterociclico de 4 a 10 miembros que está sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, OCHF₂, y ciano; y heterociclico de 4 a 10 miembros-alcoxi C₁-C₄, donde el heterociclico está sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, OCHF₂, y ciano.

En otra realización más, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que



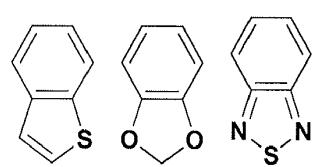
se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, y triazinilo.

35 En otra realización más, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que ⑤ se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, naftil piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tienilo, tiazolilo,

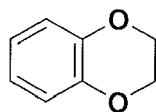


40 En una realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que:

45 se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, y triazinilo; y ⑥ se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, naftil piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tienilo, tiazolilo,



y



5 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que:

W es O o S;

R⁰ es R¹ o R^{1a};

Y es S o -CR⁸=CR⁹-;

R¹ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:

halo,

alquilo C₁-C₄,

15 alquenilo C₂-C₃,

alquinilo C₂-C₃,

cicloalquilo C₃-C₄,

alcoxi C₁-C₄,

alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂,

20 tetrahidrofuran-2-ilo;

halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl,

halo-cicloalquilo C₃-C₄, y

halo-alcoxi C₁-C₂;

25 R^{1a} se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:

H,

halo,

alquilo C₁-C₄,

30 alquenilo C₂-C₃,

alquinilo C₂-C₃,

cicloalquilo C₃-C₄,

alcoxi C₁-C₄,

alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂,

35 tetrahidrofuran-2-ilo;

halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl,

halo-cicloalquilo C₃-C₄, y

halo-alcoxi C₁-C₂;

40 R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en:

H,

halo,

alquilo C₁-C₄,

45 alcoxi C₁-C₄,

halo-alquilo C₁-C₂,

halo-alcoxi C₁-C₂, y

OH;

50 siempre que al menos uno de R^{1a}, R⁸ y R⁹ sea distinto de H;

R² se selecciona de entre el grupo que consiste en:

H,

halo,

55 alquilo C₁-C₄, y

alcoxi C₁-C₄;

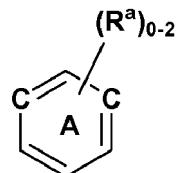
X¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en CH, N o CR¹⁰;

X², X³ y X⁴ se seleccionan independientemente de entre CR³ o N;

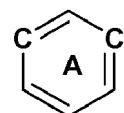
60 R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilitio C₁-C₄, halo, OH, CN, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, alcoxi C₁-C₂-alcoxi C₁-C₂, halo-alquilo C₁-C₃, que contiene

de 1 a 5 halógenos, y $-(CH_2)_n^1$ -fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, di-alquil C₁-C₄-amino, y ciano;

5 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxi-alquilo C₁-C₃, y alcoxi C₁-C₃- alquilo C₁-C₃, o R⁴ y R⁵ pueden tomarse junto con el carbono al que están unidos para formar un anillo de cicloalquilo C₃-C₇:



10 es fenilo o un anillo de heteroarilo de 6 miembros, del que al menos un miembro de anillo es un nitrógeno, anillo



que está sustituido con 0 a 2 grupos R^a:

15 B se selecciona de entre el grupo que consiste en un arilo C₆-C₁₀, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, un heterociclico de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, y S, y un cicloalquilo C₃-C₈ que puede contener insaturación, todos los cuales están sustituidos con 0 a 3 grupos R^b;

20 R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, halo, halo-alcoxi C₁-C₄, OH, CN, NO₂, NR⁶R⁷, COOH, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, (C=O)NR⁶R⁷, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfinilo, S(=O)₂NR⁶R⁷, y alquilo C₁-C₅ sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de entre halo, CF₃, OCF₃, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, di-alquilamino C₁-C₄-fenil-alquilo C₁-C₄, (di-alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-amino, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, y alquiltio C₁-C₄;

25 R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, halo, halo-alcoxi C₁-C₄, OH, CN, NO₂, NR⁶R⁷, COOH, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, (C=O)NR⁶R⁷, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfinilo, S(=O)₂NR⁶R⁷, N(R¹³)(C=O)NR⁶R⁷, N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR⁶R⁷, O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴, heteroarilo de 5 - 6 miembros, y alquilo C₁-C₅ sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de entre halo, CF₃, OCF₃, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-aminofenil-alquilo C₁-C₄, (di-alcoxi C₁-C₄- alquil C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-amino, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, y alquiltio C₁-C₄;

30 R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en:

35 H,
alquilo C₁-C₄,
halo-alquilo C₁-C₄,
alquilen C₁-C₄-oxi-alquileno C₁-C₄,
alquenilo C₂-C₄,
40 alquinilo C₂-C₄,
-(CR¹⁴R¹⁴)_n¹-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, di-alquil C₁-C₄-amino, y ciano,

45 -(CHR¹³)_n¹-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, y alquilo C₁-C₄,
-(CHR¹³)_n¹-heterociclico de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, y alquilo C₁-C₄,

50 -(CHR¹³)_n¹-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, y alquilo C₁-C₄,
di-alquil C₁-C₄-amino-alquilo C₁-C₄,
alquil C₁-C₄-carbonilamino-alquilo C₁-C₄,
di-alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,

55 di-alquil C₁-C₄-aminofenilo,
hidroxi-alquilo C₁-C₄,
ciano-alquilo C₁-C₄,

5 alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
 alcoxi C₁-C₄-carbonil-alquilo C₁-C₄,
 alcoxi C₁-C₄-carbonilo,
 alquil C₁-C₄-carbonilo,
 fenilcarbonilo; y

10 como alternativa, R⁶ y R⁷, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocílico de 4 a 6 miembros que contiene átomos de carbono sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, NR¹³, O y S(O)_p;
 R¹³ se selecciona independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆ y -(CH₂)fenilo;
 15 R¹⁴ se selecciona independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilamino, (aril C₆-C₁₀-carbonilamino), y -(CH₂)_n¹fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, di-alquil C₁-C₄-amino, y ciano,
 R¹⁰ se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, halo, alcoxi C₁-C₄, y halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl;
 20 n¹, en cada caso, se selecciona de entre 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y
 p, en cada caso, se selecciona de entre 0, 1 y 2.

En otra realización más, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que:

25 W es O o S;
 R⁰ es R¹ o R^{1a};
 Y es S o -CR⁸=CR⁹-;
 R¹ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:

30 halo,
 alquilo C₁-C₄,
 alquenilo C₂-C₃,
 alquinilo C₂-C₃,
 35 cicloalquilo C₃-C₄,
 alcoxi C₁-C₄,
 alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂,
 tetrahidrofuran-2-ilo;
 alquilitio C₁-C₄,
 40 halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl,
 halo-cicloalquilo C₃-C₄,
 halo-alcoxi C₁-C₂, y
 halo-alquilitio C₁-C₂;

45 R^{1a} se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:

H,
 halo,
 50 alquilo C₁-C₄,
 alquenilo C₂-C₃,
 alquinilo C₂-C₃,
 cicloalquilo C₃-C₄,
 alcoxi C₁-C₄,
 alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂,
 55 tetrahidrofuran-2-ilo;
 alquilitio C₁-C₄,
 halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl,
 halo-cicloalquilo C₃-C₄,
 halo-alcoxi C₁-C₂, y
 60 halo-alquilitio C₁-C₂;

R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en:

65 H,
 halo,
 alquilo C₁-C₄,

alcoxi C₁-C₄,
halo-alquilo C₁-C₂, y
halo-alcoxi C₁-C₂;

5 siempre que al menos uno de R^{1a}, R⁸ y R⁹ sea distinto de H;
R² se selecciona de entre el grupo que consiste en:

H,
halo,
10 alquilo C₁-C₃, y
alcoxi C₁-C₂;

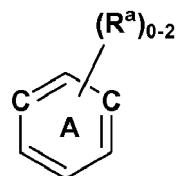
X¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en CH, N o CR¹⁰;

X², X³ y X⁴ se seleccionan independientemente de entre CR³ o N;

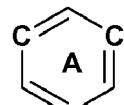
15 R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilitio C₁-C₄, halo, OH, CN, OCF₃, alcoxi C₁-C₂-alcoxi C₁-C₂, halo-alquilo C₁-C₃, que contiene de 1 a 5 halógenos, benciloxi sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, di-alquil C₁-C₄-amino, y ciano, y -(CH₂)_n¹-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, di-alquil C₁-C₄-amino, y ciano;

20 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxi-alquilo C₁-C₃, y alcoxi C₁-C₃- alquilo C₁-C₃, o R⁴ y R⁵ pueden tomarse junto con el carbono al que están unidos para formar un anillo de cicloalquilo C₃-C₇;

25



es fenilo o un anillo de heteroarilo de 6 miembros, del que al menos un miembro de anillo es un nitrógeno, anillo



30

que está sustituido con 0 a 2 grupos R^a;

B se selecciona de entre el grupo que consiste en un arilo C₆-C₁₀, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, un heterociclo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, y S, y un cicloalquilo C₃-C₈ que puede contener insaturación, todos los cuales están sustituidos con 0 a 3 grupos R^b;

40 R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, halo, halo-alcoxi C₁-C₄, OH, CN, NO₂, NR⁶R⁷, COOH, alcoxi C₁-C₄, alquilitio C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, (C=O)NR⁶R⁷, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfinilo, S(=O)₂NR⁶R⁷, y alquilo C₁-C₅ sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de entre halo, CF₃, OCF₃, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, di-alquilamino C₁-C₄-fenil-alquilo C₁-C₄, (di-alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-amino, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, y alquilitio C₁-C₄;

45 R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, halo, halo-alcoxi C₁-C₄, OH, CN, NO₂, NR⁶R⁷, COOH, alcoxi C₁-C₄, alquilitio C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, (C=O)NR⁶R⁷, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfinilo, S(=O)₂NR⁶R⁷, N(R¹³)(C=O)NR⁶R⁷, N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR⁶R⁷, O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴, heteroarilo de 5 - 6 miembros, y alquilo C₁-C₅ sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de entre halo, CF₃, OCF₃, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-aminofenil-alquilo C₁-C₄, (di-alcoxi C₁-C₄- alquil C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-amino, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, y alquilitio C₁-C₄;

50 R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en:

H,
alquilo C₁-C₄,
halo-alquilo C₁-C₄,
alquilen C₁-C₄-oxi-alquieno C₁-C₄,
alquenilo C₂-C₄,

- alquinilo C₂-C₄,
 -(CR¹⁴R¹⁴)_n¹-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, di-alquil C₁-C₄-amino, y ciano,
- 5 -(CHR¹³)_n¹-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, y alquilo C₁-C₄,
 -(CHR¹³)_n¹-heterociclico de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, y alquilo C₁-C₄,
- 10 -(CHR¹³)_n¹-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, y alquilo C₁-C₄,
 di-alquil C₁-C₄-amino-alquilo C₁-C₄,
 di-alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
 15 hidroxi-alquilo C₁-C₄,
 ciano-alquilo C₁-C₄,
 alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
 alcoxi C₁-C₄-carbonil-alquilo C₁-C₄,
 alcoxi C₁-C₄-carbonilo,
 20 alquil C₁-C₄-carbonilo,
 fenilcarbonilo;
 alcoxi C₁-C₄-carbonilamino-alquilo C₁-C₄-carbonilo,
 di-alquil C₁-C₄-amino-alquilo C₁-C₄-carbonilo,
 25 amino-alquilo C₁-C₄-carbonilo,
 heterociclico de 4 a 10 miembros-carbonilo y,
- como alternativa, R⁶ y R⁷, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, NR¹³, O y S(O)_p;
- 30 R¹³ se selecciona independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆ y -(CH₂)fenilo;
- R¹⁴ se selecciona independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilamino, (aril C₆-C₁₀-carbonilamino), (un heteroarilcarbonilamino de 5 a 10 miembros) y -(CH₂)_n¹fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, di-alquil C₁-C₄-amino, y ciano,
- 35 R¹⁰ se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, halo, alcoxi C₁-C₄, y halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl;
- 40 n¹, en cada caso, se selecciona de entre 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y
 p, en cada caso, se selecciona de entre 0, 1 y 2.
- 45 En otra realización más, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que:
- W es O o S;
 R⁰ es R¹ o R^{1a};
- 50 Y es S o -CR⁸=CR⁹-;
- R¹ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:
- halo,
 alquilo C₁-C₄,
 alquenilo C₂-C₃,
 55 alquinilo C₂-C₃,
 cicloalquilo C₃-C₄,
 alcoxi C₁-C₄,
 alquiltio C₁-C₄,
 halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl,
 60 halo-cicloalquilo C₃-C₄,
 halo-alcoxi C₁-C₂, y
 halo-alquiltio C₁-C₂;
- R^{1a} se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:
- 65 H, halo,

5 alquilo C₁-C₄,
 alquenilo C₂-C₃,
 alquinilo C₂-C₃,
 cicloalquilo C₃-C₄,
 alcoxi C₁-C₄,
 alquiltio C₁-C₄,
 halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl,
 halo-cicloalquilo C₃-C₄,
 halo-alcoxi C₁-C₂, y
 10 halo-alquiltio C₁-C₂;

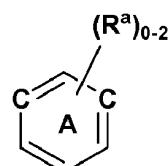
R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en:

15 H,
 halo,
 alquilo C₁-C₄,
 alcoxi C₁-C₄,
 halo-alquilo C₁-C₂, y
 20 halo-alcoxi C₁-C₂;

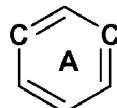
25 siempre que al menos uno de R^{1a}, R⁸ y R⁹ sea distinto de H;
 R² se selecciona de entre el grupo que consiste en:

25 H,
 flúor,
 cloro, y
 CH₃;

30 X¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en CH, N o CR¹⁰;
 X², X³ y X⁴ se seleccionan independientemente de entre CR³ o N;
 R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, alcoxi C₁-C₃, C₁-C₃ alquiltio, halo, OH, CN, OCF₃, y halo-alquilo C₁-C₃, que contiene de 1 a 5 halógenos;
 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxi-alquilo C₁-C₃, y
 35 alcoxi C₁-C₃- alquilo C₁-C₃, o R⁴ y R⁵ pueden tomarse junto con el carbono al que están unidos para formar un anillo de cicloalquilo C₃-C₇;



40 es fenilo o un anillo de heteroarilo de 6 miembros, del que al menos un miembro de anillo es un nitrógeno, anillo
 B



que está sustituido con 0 a 2 grupos R^a;
 B se selecciona de entre el grupo que consiste en un arilo C₆-C₁₀, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, un
 45 heterociclico de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos adicionales
 seleccionados de entre N, O, y S, y un cicloalquilo C₃-C₈ que puede contener insaturación, todos los cuales están
 sustituidos con 0 a 3 grupos R^b;
 R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, halo, halo-alcoxi C₁-
 C₄, OH, CN, NO₂, NR⁶R⁷, COOH, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, (C=O)NR⁶R⁷, alcoxi C₁-C₄-
 50 alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfínico, S(=O)₂NR⁶R⁷, y alquilo C₁-C₅ sustituido con 0 a 7 grupos
 seleccionados independientemente de entre halo, CF₃, OCF₃, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-
 C₄-alcoxi C₁-C₄, di-alquilamino C₁-C₄-fenil-alquilo C₁-C₄, (di-alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, di-alquil C₁-
 C₄-amino, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, y alquiltio C₁-C₄;
 R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, halo, halo-alcoxi C₁-
 C₄, OH, CN, NO₂, NR⁶R⁷, COOH, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, (C=O)NR⁶R⁷, alcoxi C₁-C₄-
 55 alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfínico, S(=O)₂NR⁶R⁷, N(R¹³)(C=O)NR⁶R⁷, N(R¹³)(C=O)OR¹⁴,
 N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR⁶R⁷, O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴, heteroarilo
 de 5 - 6 miembros, y alquilo C₁-C₅ sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de entre halo,

CF₃, OCF₃, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-aminofenil-alquilo C₁-C₄, (di-alcoxi C₁-C₄- alquil C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-amino, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, y alquiltio C₁-C₄;

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en:

- 5 H,
alquilo C₁-C₄,
halo-alquilo C₁-C₄,
alquilen C₁-C₄-oxi-alquileno C₁-C₄,
alquenilo C₂-C₄,
- 10 -(CR¹⁴R¹⁴)_n¹-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, di-alquil C₁-C₄-amino, y ciano,
- 15 -(CHR¹³)_n¹-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, y alquilo C₁-C₄,
-(CHR¹³)_n¹-heterociclico de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, y alquilo C₁-C₄,
- 20 -(CHR¹³)_n¹-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, y alquilo C₁-C₄,
di-alquil C₁-C₄-amino-alquilo C₁-C₄,
di-alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
- 25 hidroxi-alquilo C₁-C₄,
ciano-alquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄-carbonil-alquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄-carbonilo,
- 30 alquil C₁-C₄-carbonilo,
fenilcarbonilo;
alcoxi C₁-C₄-carbonilamino-alquilo C₁-C₄-carbonilo,
di-alquil C₁-C₄-amino-alquilo C₁-C₄-carbonilo,
amino-alquilo C₁-C₄-carbonilo,
heterociclico de 4 a 10 miembros-carbonilo y,
- 35 como alternativa, R⁶ y R⁷, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, NR¹³, O y S(O);
- 40 R¹³ se selecciona independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆ y -(CH₂)fenilo;
- 45 R¹⁴ se selecciona independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilamino, (aril C₆-C₁₀-carbonilamino) y -(CH₂)_n¹fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, di-alquil C₁-C₄-amino, y ciano,
- 50 R¹⁰ se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, halo, y halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl;
n¹, en cada caso, se selecciona de entre 0, 1, 2, 3 o 4; y p, en cada caso, se selecciona de entre 0, 1 y 2.

55 En otra realización más, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que:

W es O;

55 R⁰ es R¹ o R^{1a};

Y es S o -CR⁸=CR⁹-;

R¹ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:

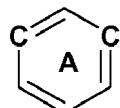
- 60 halo,
alquilo C₁-C₂,
ciclopropilo,
alcoxi C₁-C₂,
alquiltio C₁-C₂,
halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl, y
65 halo-cicloalquilo C₃-C₄;

R^{1a} se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:

- 5 H,
halo,
alquilo C₁-C₂,
ciclopropilo,
alcoxi C₁-C₂,
alquiltio C₁-C₂,
- 10 halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl, y
halo-cicloalquilo C₃-C₄;

R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en:

- 15 H,
flúor,
cloro,
alquilo C₁-C₃,
alcoxi C₁-C₂, y
halo-alquilo C₁-C₂;
- 20 siempre que al menos uno de R^{1a}, R⁸ y R⁹ sea distinto de H;
R² es H;
X¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en CH o N;
X², X³ y X⁴ se seleccionan independientemente de entre CR³;
- 25 R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, flúor, cloro, OCF₃, y halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos;
R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxi-alquilo C₁-C₃ y
alcoxi C₁-C₃- alquilo C₁-C₃;



- 30 se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, y triazinilo;
B se selecciona de entre el grupo que consiste en un arilo C₆-C₁₀, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, un heterociclico de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, y S, y un cicloalquilo C₃-C₆ que puede contener insaturación, todos los cuales están sustituidos con 0 a 3 grupos R^b;
- 35 R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, halo, halo-alcoxi C₁-C₄, OH, CN, NO₂, NR⁶R⁷, COOH, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, (C=O)NR⁶P⁷, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfínico, S(=O)₂NR⁶R⁷, y alquilo C₁-C₅ sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de entre halo, CF₃, OCF₃, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, di-alquilamino C₁-C₄-fenil-alquilo C₁-C₄, (di-alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-amino, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, y alquiltio C₁-C₄;
- 40 R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, halo, halo-alcoxi C₁-C₄, OH, CN, NO₂, NR⁶R⁷, COOH, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, (C=O)NR⁶R⁷, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfínico, S(=O)₂NR⁶R⁷, N(R¹³)(C=O)NR⁶R⁷, N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR⁶R⁷, O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴, heteroarilo de 5 - 6 miembros, y alquilo C₁-C₅ sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de entre halo, CF₃, OCF₃, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-aminofenil-alquilo C₁-C₄, (di-alcoxi C₁-C₄- alquil C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-amino, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, y alquiltio C₁-C₄;
- 45 R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en:
- 50 H,
alquilo C₁-C₄,
halo-alquilo C₁-C₄,
alquenilo C₂-C₄,
-(CR¹⁴R¹⁴)_n¹-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, di-alquil C₁-C₄-amino, y ciano,
- 55 -(CHR¹³)_n¹-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, y alquilo C₁-C₄,
-(CHR¹³)_n¹-heterociclico de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C₁-C₄

- 55 H,
alquilo C₁-C₄,
halo-alquilo C₁-C₄,
alquenilo C₂-C₄,
-(CR¹⁴R¹⁴)_n¹-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, di-alquil C₁-C₄-amino, y ciano,
- 60 -(CHR¹³)_n¹-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, y alquilo C₁-C₄,
-(CHR¹³)_n¹-heterociclico de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C₁-C₄

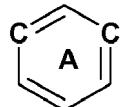
- 5 C₄, y alquilo C₁-C₄,
 -(CHR¹³)_n¹-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, y alquilo C₁-C₄,
- 10 di-alquil C₁-C₄-amino-alquilo C₁-C₄,
 di-alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
 hidroxi-alquilo C₁-C₄,
 ciano-alquilo C₁-C₄,
 alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
 alcoxi C₁-C₄-carbonil-alquilo C₁-C₄,
 alcoxi C₁-C₄-carbonilo,
 alquil C₁-C₄-carbonilo,
 fenilcarbonilo; alcoxi C₁-C₄-carbonilamino-alquil C₁-C₄-carbonilo, y
 di-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-carbonilo,
- 15 como alternativa, R⁶ y R⁷, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, NR¹³, O y S(O)p;
- 20 R¹³ se selecciona independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆ y -(CH₂)fenilo;
- 25 R¹⁴ se selecciona independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilamino y -(CH₂)_n¹fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, di-alquil C₁-C₄-amino, y ciano,
 n¹, en cada caso, se selecciona de entre 0, 1, 2 o 3; y
 p, en cada caso, se selecciona de entre 0, 1 y 2.
- 30 En una realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que:
- 35 W es O;
 R⁰ es R¹ o R^{1a};
 Y es S o -CR⁸=CR⁹;-;
 R¹ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:
- 40 alquilo C₁-C₂,
 alcoxi C₁-C₂,
 alquilitio C₁-C₂, y
 halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl;
- 45 R^{1a} se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:
- 50 H,
 flúor,
 cloro,
 alquilo C₁-C₂,
 alcoxi C₁-C₂,
 alquilitio C₁-C₂, y
 halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl;
- 55 R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en:
- 60 H,
 flúor,
 cloro,
 CH₃,
 OCH₃,
 CF₃, y
 CHF₂;
- 65 siempre que al menos uno de R^{1a}, R⁸ y R⁹ sea distinto de H;
 R² es H;
 X¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en CH o N;
 X² y X⁴ son CH;

X³ es CR³;

R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, flúor, cloro, OCF₃, y haloalquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos;

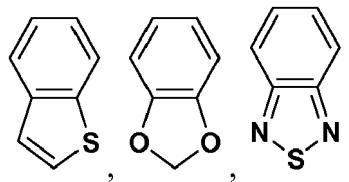
R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de entre H y alquilo C₁-C₆;

5



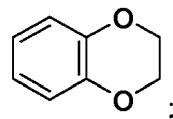
se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, y triazinilo;

10 ⑧ se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, naftil piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tienilo, tiazolilo,



y

15



R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, halo, halo-alcoxi C₁-C₄, OH, CN, NO₂, NR⁶R⁷, COOH, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, (C=O)NR⁶R⁷, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfinilo, S(=O)₂NR⁶R⁷, y alquilo C₁-C₅ sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de entre halo, CF₃, OCF₃, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, di-alquilamino C₁-C₄-fenil-alquilo C₁-C₄, (di-alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-amino, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, y alquiltio C₁-C₄;

20 R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, halo, halo-alcoxi C₁-C₄, OH, CN, NO₂, NR⁶R⁷, COOH, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, (C=O)NR⁶R⁷, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfinilo, S(=O)₂NR⁶R⁷, N(R¹³)(C=O)NR⁶R⁷, N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR⁶R⁷, O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴, heteroarilo de 5 - 6 miembros, y alquilo C₁-C₅ sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de entre halo, CF₃, OCF₃, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-aminofenil-alquilo C₁-C₄, (di-alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-amino, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, y alquiltio C₁-C₄;

25 R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en:

30 H,
35 alquilo C₁-C₄,
halo-alquilo C₁-C₄,
alquenilo C₂-C₄,
-(CR¹⁴R¹⁴)_n¹-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, di-alquil C₁-C₄-amino, y ciano,
40 -(CHR¹³)_n¹-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, y alquilo C₁-C₄,
45 -(CHR¹³)_n¹-heterociclico de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, y alquilo C₁-C₄,
50 -(CHR¹³)_n¹-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, y alquilo C₁-C₄,
di-alquil C₁-C₄-amino-alquilo C₁-C₄,
di-alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
hidroxi-alquilo C₁-C₄,
ciano-alquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄-carbonil-alquilo C₁-C₄,

alcoxi C₁-C₄-carbonilo,
alquil C₁-C₄-carbonilo, y
fenilcarbonilo;

5 como alternativa, R⁶ y R⁷, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocílico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, NR¹³, O y S(O);

10 R¹³ se selecciona independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en H, y alquilo C₁-C₃; R¹⁴ se selecciona independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃, y halo-alquilo C₁-C₂; n¹, en cada caso, se selecciona de entre 0, 1, 2 o 3; y p, en cada caso, se selecciona de entre 0, 1 y 2.

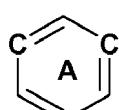
15 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que:

20 W es O;
R⁰ es R¹ o R^{1a}; Y es S o -CH=CH-;
R¹ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:

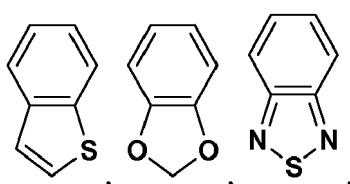
25 CH₃,
OCH₃,
SCH₃,
CHFCH₃, y
CF₂CH₃;

30 R^{1a} se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:
cloro,
CH₃, y
OCH₃,

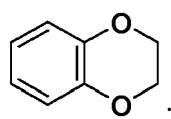
35 R² es H;
X¹ es CH;
X² y X⁴ son CH;
X³ es CR³;
R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en OCH₃, flúor, y cloro;
40 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de entre H y CH₃;



45 se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, y triazinilo;
⑤ se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, naftil piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tienilo, tiazolilo,



50 y



R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, halo, halo-alcoxi C₁-C₄, OH, CN, NO₂, NR⁶R⁷, COOH, alcoxi C₁-C₄, alquilitio C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, (C=O)NR⁶R⁷, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfinilo, S(=O)₂NR⁶R⁷, y alquilo C₁-C₅ sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de entre halo, CF₃, OCF₃, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, di-alquilamino C₁-C₄-fenil-alquilo C₁-C₄, (di-alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-amino, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, y alquilitio C₁-C₄;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, halo, halo-alcoxi C₁-C₄, OH, CN, NO₂, NR⁶R⁷, COOH, alquilitio C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, (C=O)NR⁶R⁷, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfinilo, S(=O)₂NR⁶R⁷, N(R¹³)(C=O)NR⁶R⁷, N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR⁶R⁷, O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴, heteroarilo de 5 - 6 miembros, y alquilo C₁-C₅ sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de entre halo, CF₃, OCF₃, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-aminofenil-alquilo C₁-C₄, (di-alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-amino, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, y alquilitio C₁-C₄;

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en:

H,
alquilo C₁-C₄,
halo-alquilo C₁-C₄,

di-alquil C₁-C₄-amino-alquilo C₁-C₄,
di-alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,

hidroxi-alquilo C₁-C₄,

ciano-alquilo C₁-C₄,

alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,

alcoxi C₁-C₄-carbonil-alquilo C₁-C₄, y
alcoxi C₁-C₄-carbonilo;

como alternativa, R⁶ y R⁷, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocílico de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono sustituido con 0 a 2 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, OH, oxo, hidroxi-alquilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, NR¹³, O y S(O)p;

R¹³ se selecciona independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₃;

R¹⁴ se selecciona independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₃

n¹, en cada caso, se selecciona de entre 0, 1, 2 o 3; y

p, en cada caso, se selecciona de entre 0, 1 y 2.

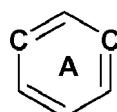
En otra realización más, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que:

X¹ es CH o N;

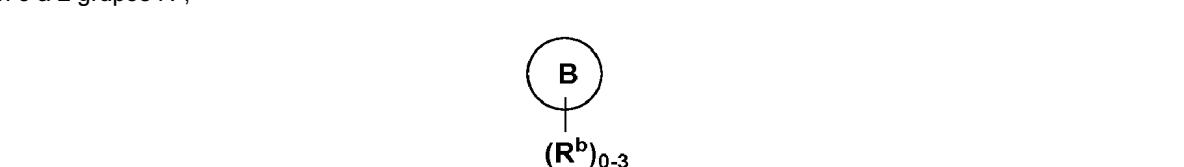
R¹ es alcoxi C₁-C₃ o halo-alquilo C₁-C₂ que contiene de 1 a 5 halógenos;

R² es H;

R³ es H, alcoxi C₁-C₄ o halógeno;



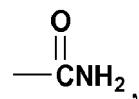
se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo y pirimidinilo, todos los cuales están sustituidos con 0 a 2 grupos R^a;



se selecciona de entre el grupo que consiste en:

a) fenilo;

b) fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes R^b seleccionados de entre halo, OH, halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, CN, NO₂,



N(alquil)₂, CF₃, alquilo C₁-C₄, y alcoxi C₁-C₄;

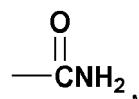
5 c) fenilo condensado con un grupo heterociclo;

d) heteroarilo monocíclico que contiene 5 o 6 miembros de anillo que contienen:

10 1 átomo de oxígeno,
2 átomos de nitrógeno,

2 átomos de azufre,
11 1 átomo de nitrógeno,
1 átomo de azufre,
1 átomo de oxígeno,

15 o combinaciones de los mismos, heteroarilo monocíclico que está sustituido con 0 a 2 sustituyentes R^b seleccionados de entre halo, CN, NO₂, OH, alquilo C₁-C₄, halo-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halo-alcoxi C₁-C₄,

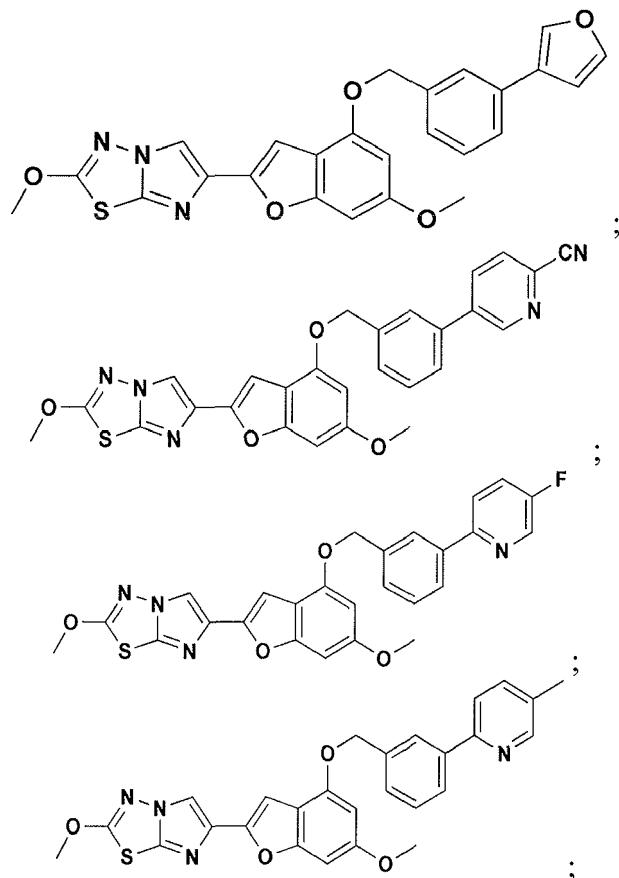


20 N(alquil)₂, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, COOH, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, heterociclico, o heterociclicarbonilo; y

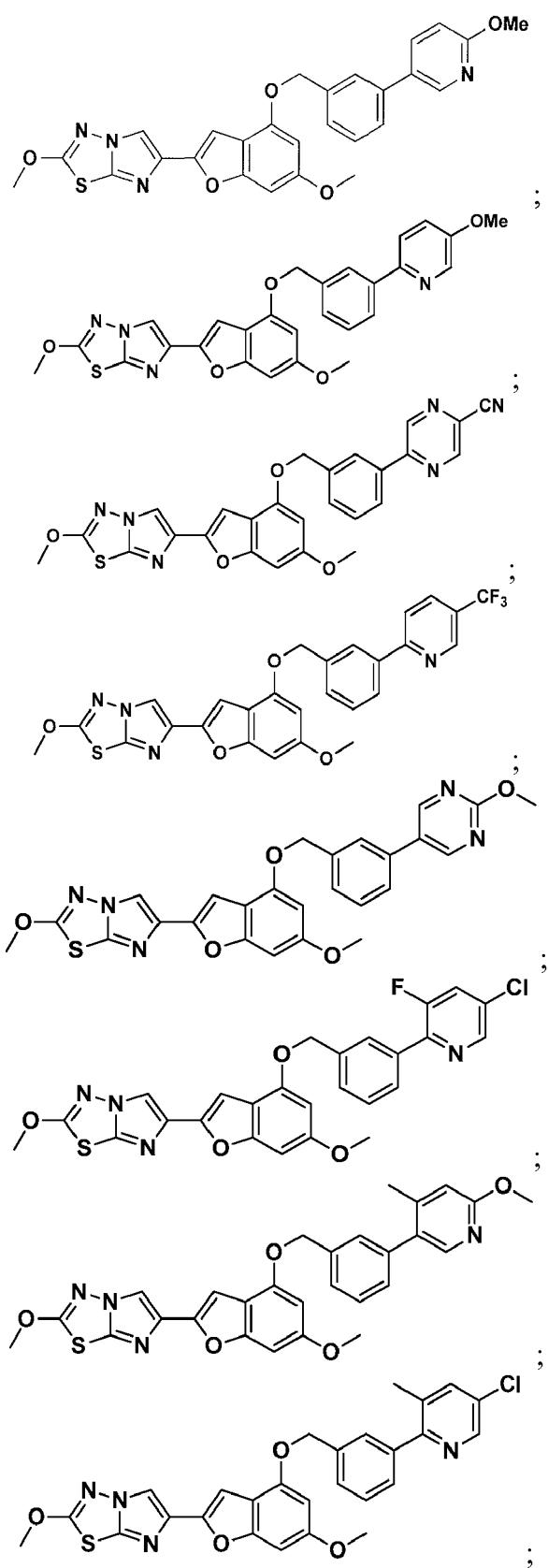
e) heteroarilo bicíclico que contiene 8 o 9 miembros de anillo y que contiene un átomo de azufre, átomos de nitrógeno o combinaciones de los mismos en el anillo.

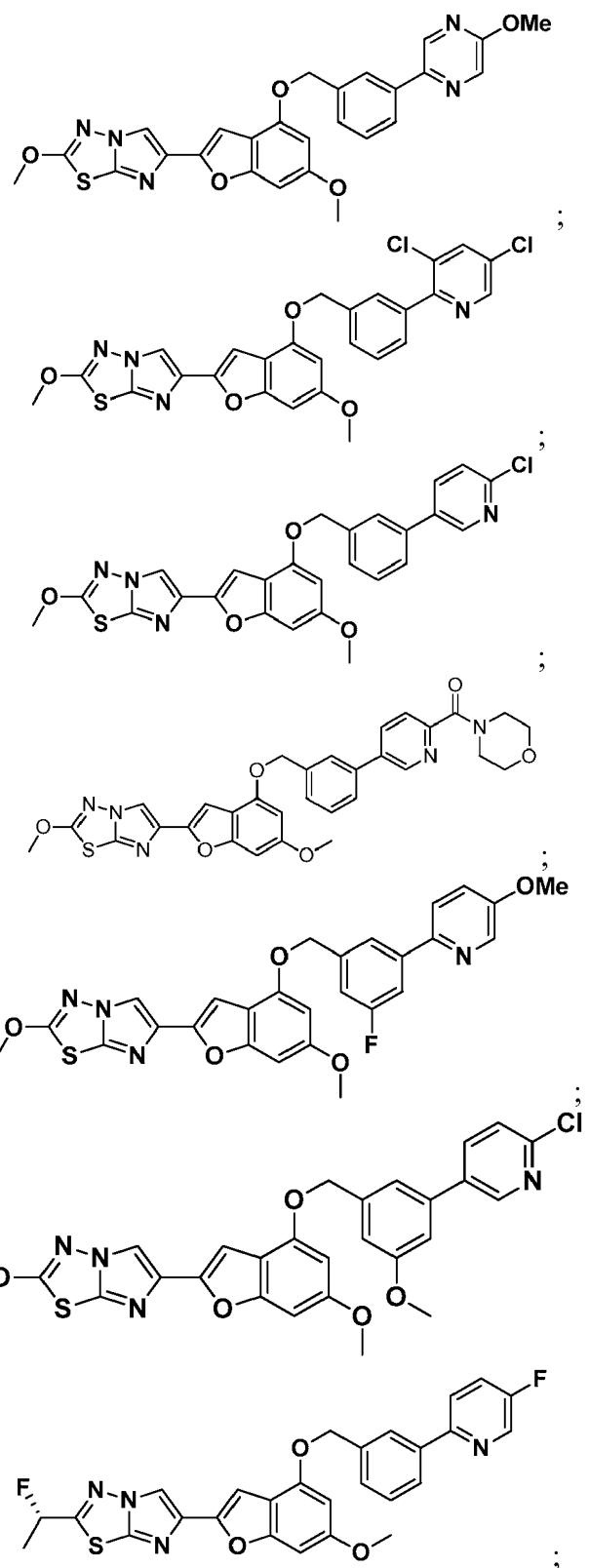
25 En otra realización más, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que los compuestos se seleccionan de entre los ejemplos, preferiblemente un compuesto seleccionado de los Ejemplos 3 a 114.

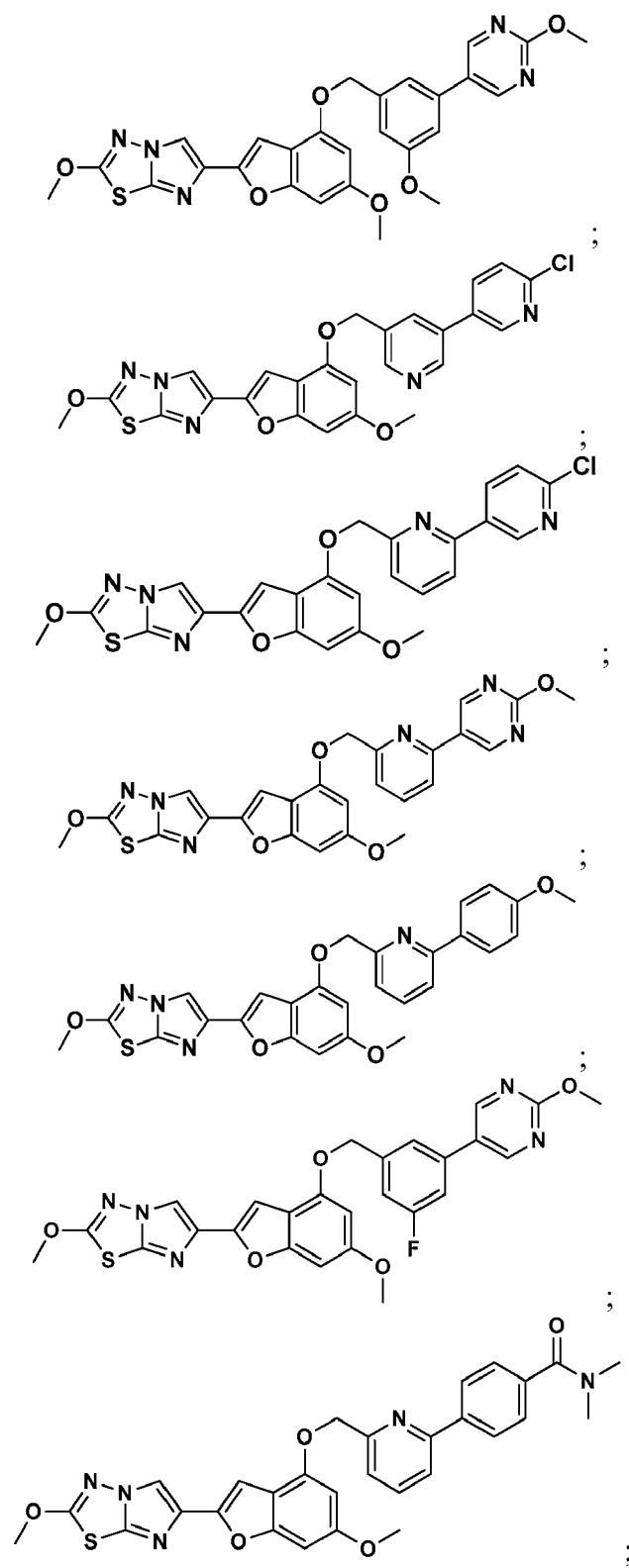
En otra realización más, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo, en la que los compuestos se seleccionan de entre:



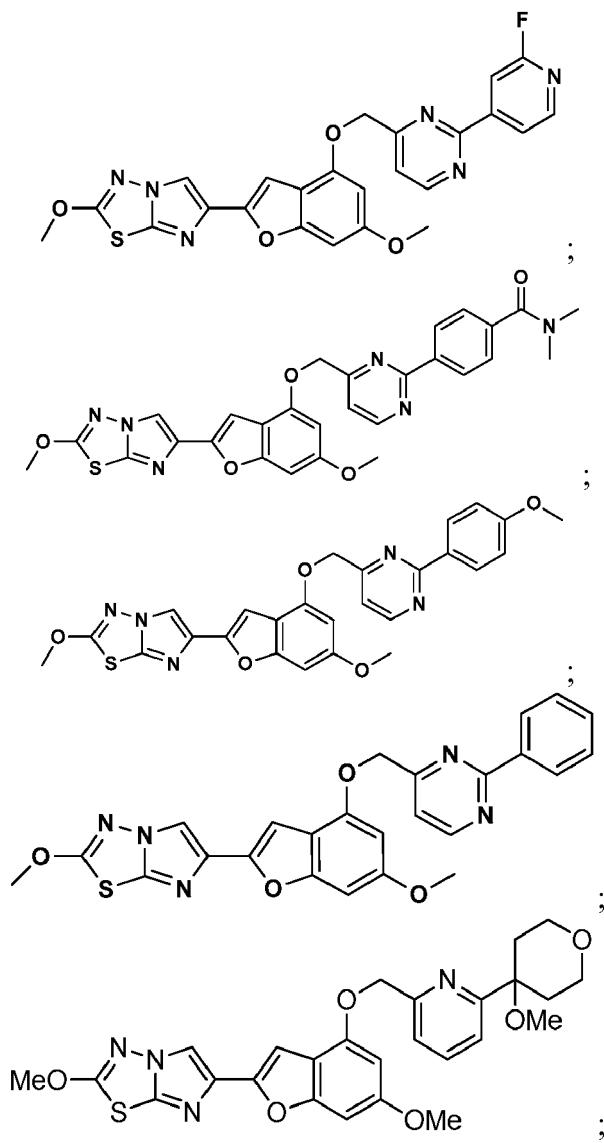
5





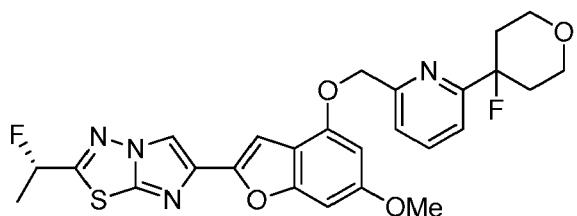


5



5

y



- 10 Preferiblemente, los compuestos de PAR4 de la invención tienen IC_{50} en el ensayo de FLIPR (que se describe más adelante en el presente documento) de aproximadamente 10 μM , preferiblemente 5 μM o menos, más preferiblemente 500 nM o menos, e incluso más preferiblemente 10 nM o menos. Los datos de actividad para varios de estos compuestos se presentan en la tabla en el Ejemplo F.
- 15 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, IAA, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IK, IL, IM, IP o IQ, preferiblemente, un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, más preferiblemente un compuesto seleccionado de los Ejemplos 3 a 114, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, solo o junto con otro agente terapéutico.
- 20 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye además otro(s) agente(s) terapéutico(s). En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que el/los agente(s) terapéutico(s) adicional(es) son un agente anti-plaquetario o una

- combinación de los mismos. Preferiblemente, el/los agente(s) anti-plaquetario(s) son antagonistas de P2Y12 y/o aspirina. Preferiblemente, los antagonistas de P2Y12 son clopidogrel, ticagrelor o prasugrel. En otra realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que los agente(s) terapéutico(s) adicional(es) son un anticoagulante o una combinación de los mismos. Preferiblemente, los agente(s) anticoagulante(s) son inhibidores de FXa, inhibidores de FXIa o inhibidores de trombina. Preferiblemente, los inhibidores de FXa son apixaban o rivaroxaban. Preferiblemente, el inhibidor de trombina es dabigatran. Para ejemplos de inhibidores de FXIa que pueden ser útiles en la presente invención véase la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2011/10040.
- 5 10 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo para su uso en el tratamiento o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.
- 15 20 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, IAA, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IK, IL, IM, IP o IQ, preferiblemente, un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, más preferiblemente un compuesto seleccionado de los Ejemplos 3 a 114, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico o la profilaxis primaria o secundaria de un trastorno tromboembólico, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona de entre el grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares, y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica.
- 25 30 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, IAA, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IK, IL, IM, IP o IQ, preferiblemente, un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, más preferiblemente un compuesto seleccionado de los Ejemplos 3 a 114, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico o la profilaxis primaria o secundaria de un trastorno tromboembólico, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona de entre el grupo que consiste en síndrome coronario agudo, angina inestable, angina estable, infarto de miocardio con elevación de ST, infarto de miocardio sin elevación de ST, fibrilación auricular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, arteriopatía periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar, trombosis relacionada con el cáncer, y trombosis resultante de implantes médicos, dispositivos, y procedimientos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis.
- 35 40 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, IAA, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IK, IL, IM, IP o IQ, preferiblemente, un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, más preferiblemente un compuesto seleccionado de los Ejemplos 3 a 114, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico o la profilaxis primaria o secundaria de un trastorno tromboembólico, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona de entre el grupo que consiste en síndrome coronario agudo, angina inestable, angina estable, infarto de miocardio con elevación de ST, e infarto de miocardio sin elevación de ST.
- 45 55 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, IAA, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IK, IL, IM, IP o IQ, preferiblemente, un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, más preferiblemente un compuesto seleccionado de los Ejemplos 3 a 114, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico o la profilaxis primaria o secundaria de un trastorno tromboembólico, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona de entre el grupo que consiste en ataque isquémico transitorio y apoplejía.
- 60 65 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, IAA, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IK, IL, IM, IP o IQ, preferiblemente, un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, más preferiblemente un compuesto seleccionado de los Ejemplos 3 a 114, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico o la profilaxis primaria o secundaria de un trastorno tromboembólico, en el que el trastorno tromboembólico es arteriopatía periférica.
- En algunas realizaciones, la presente invención incluye un compuesto para su uso como se ha descrito anteriormente en el que el trastorno tromboembólico se selecciona de entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, arteriopatía oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar, y trombosis resultante de implantes médicos, dispositivos, o procedimientos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis.
- En algunas realizaciones, la presente invención incluye un antagonista de PAR4, que es un compuesto de Fórmula I, IAA, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IK, IL, IM, IP o IQ, preferiblemente, un compuesto seleccionado de uno de los

ejemplos, más preferiblemente un compuesto seleccionado de los Ejemplos 3 a 114, para su uso en la inhibición o la prevención de la agregación plaquetaria.

Otras realizaciones de la invención

- 5 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.
- 10 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un producto intermedio para preparar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.
- 15 En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento o la profilaxis de un trastorno tromboembólico, en el que el compuesto de Fórmula I se une a PAR4 e inhibe la señalización y/o escisión de PAR4.
- 20 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, para su uso en terapia para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.
- 25 La presente invención puede realizarse en otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. La presente invención engloba todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. Ha de entenderse también que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, cualquier elemento de una realización está concebido para combinarse con cualquiera y todos los demás 30 elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

Química

- 35 Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos. A menos que se indique lo contrario, todas las formas quirales (enantioméricas y diastómicas) y racémicas de los compuestos de la presente invención están incluidas en la presente invención. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos esos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los compuestos 40 de la presente se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Se sabe bien en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, por ejemplo, mediante la resolución de formas racémicas o mediante la síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Se prevén todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas, así como todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la forma estereoquímica o isomérica. Cuando no se menciona específicamente la configuración (*cis*, *trans*, R o S) de un compuesto (o de un carbono asimétrico), se prevé cualquiera de los isómeros 45 o una mezcla de más de un isómero. Los procesos de preparación pueden usar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Todos los procesos que se usan para preparar los compuestos de la presente invención y los productos intermedios elaborados en los mismos se consideran parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastómicos, se pueden separar mediante métodos 50 convencionales, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada. Los compuestos de la presente invención y sus sales pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en donde los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas, y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas seredisponen en consecuencia. Se debería entender que todas las formas tautoméricas, en tanto que puedan existir, están 55 incluidas en la invención.
- 55 El peso molecular de los compuestos de la presente invención es, preferiblemente, menor de aproximadamente 800 gramos por mol.
- Tal como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" o "alquileno", solo o como parte de otro grupo, pretende 60 incluir grupos de hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada que tienen de 1 a 10 carbonos o la cantidad especificada de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₁₀" (o alquileno), pretende incluir los grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Además, por ejemplo, "alquilo C_{1-C₆}" representa un alquilo 65 que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con al menos un hidrógeno que es reemplazado por otro grupo químico. Los grupos alquilo de ejemplo incluyen, entre otros, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), así como isómeros de cadena de los mismos y similares, y también

aquellos grupos que pueden incluir opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes, tales como halo, por ejemplo, F, Br, Cl, I o CF₃, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aril(arilo) o diarilo, arilalquilo, arilalquilogi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilogi, amino, hidroxi, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, 5 haloalquilo, trihaloalquilo y/o alquiltio, así como (=O), OR^a, SR^a, (=S), -NR^aR^b, -N(alquilo)3⁺, -NR^aSO₂, -NR^aSO₂R^c, -SO₂R^c-SO₂NR^aR^b, -SO₂NR^aC(=O)R^b, SO₃H, -PO(OH)₂, -C(=O)R^a, -CO₂R^a, -C(=O)NR^aR^b, -C(=O)(alquieno C₁-C₄)NR^aR^b, -C(=O)NR^a(SO₂)R^b, -CO₂(alquieno C₁-C₄)NR^aR^b, -NR^aC(=O)R^b, -NR^aCO₂R^b, -NR^a(alquieno C₁-C₄)CO₂R^b, =N-OH, =N-O-alquilo, donde R^a y R^b son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, CO₂H, CO₂(alquilo), cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, bencilo, feniletilo, naftilo, un 10 heterociclo de 4 a 7 miembros o un heteroarilo de 5 a 6 miembros, o cuando se ligan al mismo átomo de nitrógeno se pueden unir para formar un heterociclo o heteroarilo, y R^c se selecciona de entre los mismos grupos que R^a y R^b pero no es hidrógeno. Cada grupo R^a y R^b cuando no es hidrógeno, y cada grupo R^c tiene opcionalmente hasta 3 15 sustituyentes adicionales unidos en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible de R^a, R^b, y/o R^c, esos sustituyentes son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), hidroxi, halógeno, ciano, nitro, CF₃, O(alquilo C₁-C₆), OCF₃, C(=O)H, C(=O)(alquilo C₁-C₆), CO₂H, CO₂(alquilo C₁-C₆), NHCO₂(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, N(CH₃)³⁺, SO₂(alquilo C₁-C₆), C(=O)(alquieno C₁-C₄)NH₂, C(=O)(alquieno C₁-C₄)NH(alquilo), C(=O)(alquieno C₁-C₄)N(alquilo C₁-C₄)₂, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, bencilo, feniletilo, feniloxi, benciloxi, naftilo, un heterociclo de 4 a 7 20 miembros o un heteroarilo de 5 a 6 miembros. Cuando un alquilo sustituido se sustituye con un grupo arilo, heterociclo, cicloalquilo o heteroarilo, los sistemas de anillos son como se definen más adelante y pueden tener 0, 1, 2 o 3 sustituyentes, como se define más adelante.

“Alquenilo” o “alquenileno”, solos o como parte de otro grupo, incluyen cadenas de hidrocarburos de configuración lineal o ramificada que tienen uno o más enlaces dobles de carbono-carbono que pueden ocurrir en cualquier punto estable de la cadena. Por ejemplo, “alquenilo C₂-6” (o alquenileno), pretende incluir los grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-buteno, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, y 25 4-metil-3-pentenilo, y que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes, en concreto, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, hidroxi, heteroarilo, cicloheteroalquilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonil-amino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio.

“Alquinilo” o “alquinileno”, solo o como parte de otro grupo, incluye cadenas de hidrocarburos de configuración lineal o ramificada que tienen uno o más enlaces triples de carbono- carbono que pueden ocurrir en cualquier punto estable de la cadena. Por ejemplo, “alquinilo C₂-6” (o alquinileno), pretende incluir grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; 35 tal como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo, y que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes, en concreto, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo, cicloheteroalquilo, hidroxi, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio.

40 El término “alcoxi” o “alquilogi”, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo -O-alquilo, donde alquilo es como se ha definido anteriormente. “alcoxi C₁-6” (o alquilogi), pretende incluir alcoxi grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y t-butoxi. De manera similar, “alquiltio” o “tioalcoxi”, solos o como parte de otro grupo, representan un grupo alquilo o 45 un grupo alcoxi, como se ha definido anteriormente, con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos mediante un puente de azufre; por ejemplo, metil-S- y etil-S-.

“Halo” o “halógeno”, solos o como parte de otro grupo, incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

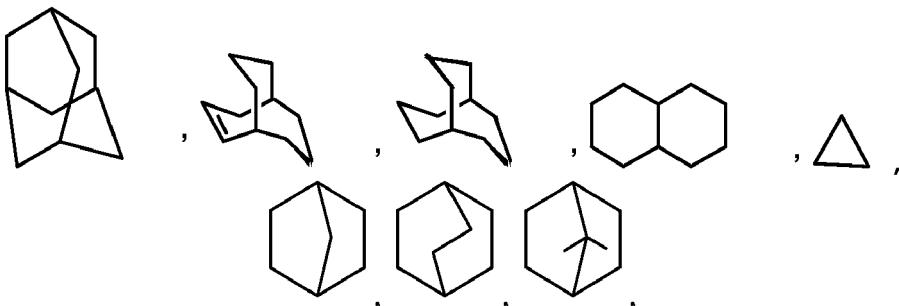
50 “Haloalquilo” incluye grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono, sustituidos con de 1 a 7 halógenos, preferiblemente, de 1 a 4 halógenos, preferiblemente, F y/o Cl. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen “fluoroalquilo”, que incluye 55 grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono, sustituidos con 1 a 7 átomos de flúor, preferiblemente, de 1 a 4 átomos de flúor.

“Haloalcoxi C₁-C₂” o “haloalquilogi” representa un grupo haloalquilo, como se ha definido anteriormente, con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos mediante un puente de oxígeno. Por ejemplo, “haloalcoxi C₁-6”, pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluorotoxi, y similares. De forma análoga, “haloalquiltio” o “tiohaloalcoxi” 60 representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente, con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos mediante un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

65 A menos que se indique lo contrario, el término “cicloalquilo”, tal como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, incluye grupos de hidrocarburo cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 o 2 enlaces dobles) que contienen de 1 a 3 anillos, que incluyen alquilo monocíclico, alquilo bicíclico (o bicicloalquilo) y

alquilo trícílico, que contienen un total de 3 a 10 carbonos que forman el anillo (cicloalquilo C₃-C₁₀) y que se pueden condensar con 1 o 2 anillos aromáticos como se describe para el arilo, que incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, cyclodecilo, cyclododecilo, ciclohexenilo, norbornilo,

5



cualquiera de esos grupos se puede sustituir opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes, tales como halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio, y/o cualquiera de los sustituyentes de alquilo, así como los grupos que incluyen 2 enlaces libres y, por lo tanto, son grupos de enlace.

Tal como se usa en la presente memoria, "carbociclo" o "residuo de carbociclo" pretende indicar cualquier anillo monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6 o 7 elementos, o cualquier anillo bicíclico o trícílico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 elementos; y cualquiera de ellos puede ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de carbociclos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]biciclooctano, [4.3.0]biciclononano, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antracenilo y tetrahidronaftilo (tronalina). Como se indicó anteriormente, los anillos en puente también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]biciclooctano). A menos que se especifique lo contrario, los carbociclos preferidos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", este incluye "arilo". Un anillo con puente se produce cuando uno o más átomos de carbono se unen a dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Cabe destacar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo trícílico. Cuando un anillo está en puente, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos monocíclicos o policíclicos aromáticos que incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo y fenantranilo. Las porciones arilo se conocen y se describen, por ejemplo, en Lewis, R. J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 13^a edición, J. Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). "arilo C₆₋₁₀" se refiere a fenilo y naftilo. A menos que se especifique lo contrario, "arilo", "arilo C₆₋₁₀" o "residuo aromático" pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de entre OH, O-alcoxi C_{1-C₃}, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, alquilo C_{1-C₃}, CO₂H y CO₂CH₃.

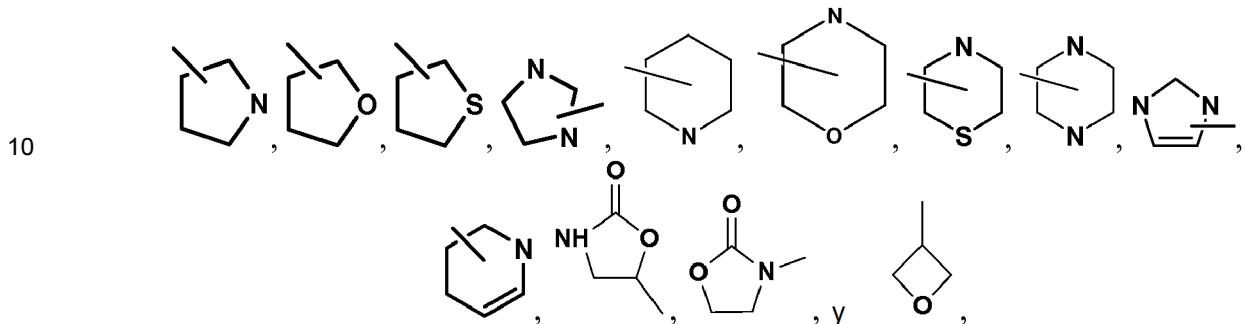
Tal como se usa en la presente memoria, los términos grupo "heterociclo" o "heterocíclico" significan un anillo heterocíclico monocíclico, bicíclico o trícílico estable de 4 a 14 elementos, que es saturado o parcialmente insaturado y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, NH, O y S y que incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos antes definidos se condensa con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N → O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede ser sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que genere una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en la presente se pueden sustituir opcionalmente en un átomo de carbono o de nitrógeno, si el compuesto resultante es estable, con de 1 a 3 grupos seleccionados de entre OH, O-alcoxi C_{1-C₃}, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, alquilo C_{1-C₃}, CO₂H y CO₂CH₃. Opcionalmente, se puede cuaternizar un nitrógeno en el heterociclo. Se prefiere que cuando la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo excede 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que la cantidad total de átomos de S y de O en el heterociclo no sea mayor de 1. Los anillos espiro y en puente también se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo en puente se produce cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) se unen a dos átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos en puente incluyen, entre otros, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Cabe destacar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo trícílico. Cuando un anillo está en puente, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente. Cuando se usa el término "heterociclo", no se pretende incluir heteroarilo.

Los grupos heterocíclicos monocíclicos de ejemplo incluyen azetidinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, imidazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfona, 1,3-dioxolano, tetrahidro-1,1-dioxotienilo y similares.

5

Los grupos heterociclo bicíclicos de ejemplo incluyen quinuclidinilo.

Los grupos heteroarilo preferidos incluyen

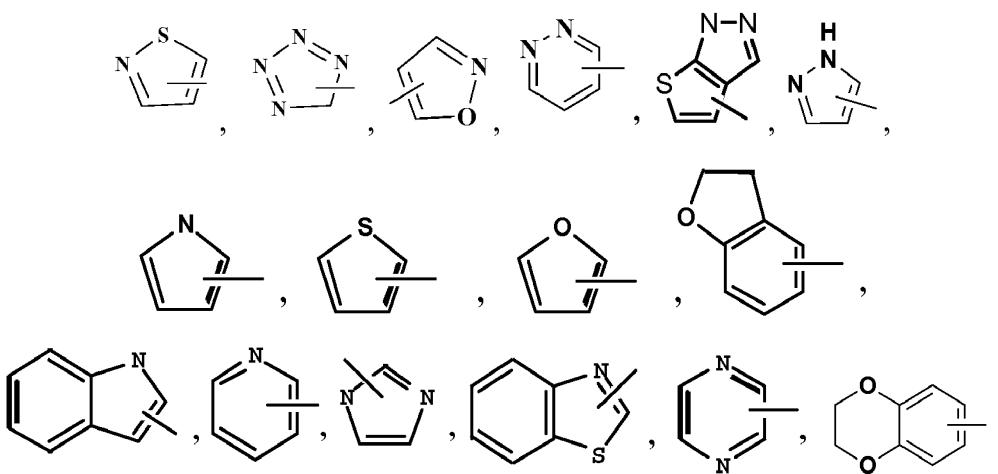


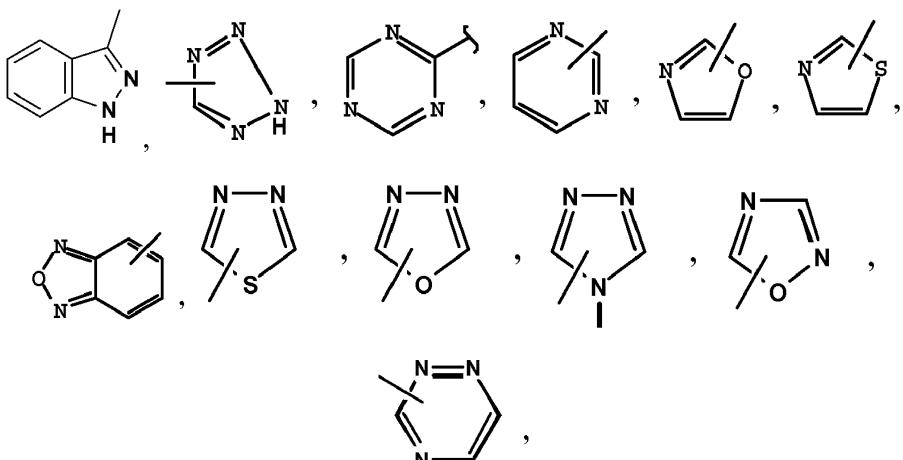
15 Tal como se usa en la presente memoria, las expresiones "grupo heterocílico aromático" o "heteroarilo" significan hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro de anillo de heteroátomo, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, entre otros, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolílo, isoquinolílo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 25 isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo son no sustituidos o sustituidos con de 1 a 3 grupos seleccionados de entre OH, O-alcoxi C₁-C₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₂, =O, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, alquilo C₁-C₃, CO₂H y CO₂CH₃. El átomo de nitrógeno está sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N → O y S(O)p, en donde p es 0, 1 o 2). Los anillos en puente también se incluyen en la definición de heteroarilo. Un anillo en puente se produce cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) se unen a dos átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos en puente incluyen, entre otros, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Cabe destacar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está en puente, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

30

Los grupos heteroarilo preferidos incluyen:

35

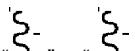




y similares.

10 Cuando el término "insaturado" se usa en la presente memoria para referirse a un anillo o a un grupo, ese grupo puede ser completamente o parcialmente insaturado.

15 El término "acilo", solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo carbonilo ligado a un radical orgánico, más en particular, el grupo C(=O)R^e, así como los grupos bivalentes -C(=O)- o -C(=O)R^e-, que se ligan a radicales orgánicos. El grupo R^e se puede seleccionar de entre alquilo, alquenilo, alquinilo, aminoalquilo, alquilo sustituido, alquenilo sustituido o alquinilo sustituido, como se definen en la presente memoria, o cuando fuese adecuado, el grupo bivalente correspondiente, por ejemplo, alquileno, alquenileno y similares.



La designación "~~" o "S-S" o "-S-" unida a un anillo u otro grupo se refiere a un enlace libre o grupo de enlace.

20 Por la totalidad de la descripción, el experto en la materia puede elegir grupos y sustituyentes de estos para preparar porciones y compuestos estables, y compuestos útiles como compuestos aceptables desde el punto de vista farmacéutico y/o compuestos intermedios útiles para preparar compuestos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

25 El término "contraión" se usa para representar una especie de carga negativa, tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato.

30 Como se indica en la presente memoria, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo que no es de hidrógeno, siempre que se mantengan las valencias normales y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en las porciones aromáticas. Los enlaces dobles del anillo, tal como se usa en la presente memoria, son enlaces dobles que se forman entre dos átomos del anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

35 En los casos en los que existen átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en compuestos de la presente invención, estos se pueden convertir a N-óxidos mediante el tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para preparar otros compuestos de la presente invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno indicados y reivindicados incluyen el nitrógeno indicado y su derivado de N-óxido (N → O). En los casos en los que hay átomos de carbono cuaternarios en los compuestos de la presente invención, estos se 40 pueden reemplazar por átomos de silicio, siempre que no formen enlaces Si-N o Si-O.

45 Cuando cualquier variable ocurre más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cada uno de los otros casos. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0 a 3 R^{3a}, entonces ese grupo se puede sustituir opcionalmente con hasta 3 grupos R^{3a}, y en cada caso, R^{3a} se selecciona independientemente de la definición de R^{3a}. Además, las combinaciones de los sustituyentes y/o las variables se permiten solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

50 Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, este sustituyente puede unirse a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el cual este sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula determinada, este sustituyente puede unirse mediante cualquier átomo en este sustituyente. Las combinaciones de los sustituyentes y/o las variables se permiten solo si las combinaciones dan como resultado compuestos estables.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se usa en la presente memoria para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico sensato, sean adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica ni otros problemas o complicaciones acordes con una relación riesgo/beneficio razonable.

Tal como se usa en la presente memoria, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos, en donde el compuesto de origen se modifica elaborando las sales ácidas o básicas de este.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, sales de ácidos orgánicos o minerales de grupos básicos, tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos, tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto de origen formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, las sales no tóxicas convencionales incluyen las que se derivan de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, mágico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, etandisulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto de origen que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. En general, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas básicas o ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o del ácido adecuado en agua, en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos, como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden hallar listas de sales adecuadas en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22.^a edición, Alien, L. V. Jr., Ed.; Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido (2012).

En la presente memoria, también se proporcionan compuestos etiquetados isotópicamente de la presente invención, es decir, cuando uno o más de los átomos descritos son reemplazados por un isótomo de ese átomo (por ejemplo, ¹²C reemplazado por ¹³C o por ¹⁴C; e isótopos de hidrógeno que incluyen tritio y deuterio). Estos compuestos tienen varios usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la capacidad que tiene un posible compuesto farmacéutico de ligarse a proteínas o receptores diana o de formar imágenes de los compuestos de la presente invención ligados a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

Preferiblemente, los compuestos de la presente invención, después de la preparación, se aislan y se purifican para preparar una composición que contiene una cantidad en peso igual o superior a un 98 %, preferiblemente un 99 % de un compuesto de la presente invención ("sustancialmente puro"), que entonces se usa o se formula como se describe en la presente memoria. Tales compuestos "sustancialmente puros" también se contemplan en la presente memoria como parte de la presente invención.

Las expresiones "compuesto estable" y "estructura estable" se refieren a un compuesto que es lo suficientemente potente para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, S(O)₂H o S(O)H.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas disolventes, ya sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye la unión a hidrógeno. En ciertos casos, el solvato es capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas disolventes se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. El "solvato" abarca tanto solvatos de solución-fase como solvatos que se pueden aislar. Los solvatos de ejemplo incluyen, entre otros, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. En la técnica se conocen, en general, métodos de solvatación.

Las abreviaturas que se usan en la presente memoria se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "C" para grados Celsius, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "1" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "t. a." para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat" para saturado, "MW" para peso molecular, "p. f." para punto de fusión, "MS" o "espec. de masa" para espectrometría de masa, "ESI" para espectroscopía de masa por ionización de electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectroscopía de masa de alta resolución, "LCMS" para cromatografía líquida/espectrometría de masa, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" para cromatografía de capa delgada, "SM" para material de partida, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "¹H" para protón, "^δ" para delta, "^s" para singlete, "^d" para doblete, "^t" para triplete, "^q" para cuartete, "^m" para multiplete, "^a." para ancho, "Hz" para hercio y "tlc" para cromatografía de capa delgada. "^α", "^β", "R", "S", "E", y "Z" son designaciones estereoquímicas con las que están familiarizados los expertos en la materia.

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
i-Pr	isopropilo
Bu	butilo
i-Bu	isobutilo
t-Bu	terc-butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
AcOH	ácido acético
MeOH	metanol
EtOH	etanol
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
i-PrOH o IPA	isopropanol
HOAc	ácido acético
reactivo de BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
BBr ₃	tribromuro de boro
Boc	terc-butiloxicarbonilo
ADNc	ADN complementario
CDCl ₃	cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ₃ CN	acetonitrilo
ACN	acetonitrilo
DABCO	1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano
DCE	1,2 dicloroetano
DCM	diclorometano
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIEA o DIPEA	N,N,-diisopropiletilamina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetil formamida
DMAP	N,N-dimetilaminopiridina
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPA	Difenil fosforil azida
EDC (o EDC.HCl) o EDCI (o EDCI.HCl) o EDAC	clorhidrato de 3-etil-3'-(dimetilamino)propil-carbodiimida o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EDTA	Ácido etilendiaminatetraacético
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HCl	ácido clorhídrico
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfónico
Hex	hexano
HOBt o HOBT	1-hidroxibenzotriazol monohidrato
base de Hunig	N,N-diisopropiletil amina
LAH	hidruro de litio y aluminio
LDA	diisopropilamida de litio
LiHMDS	bis(trimetilsilil) amida de litio
mCPBA o m-CPBA	Ácido meta-cloroperbenzoico
NMM	N-metilmorfolina
Pd/C	paladio sobre carbono

PPA	ácido polifosfórico
PS	poliestireno
PXPd2	bis[di-terc-butil fosfino cloruro-kP]di-m-clorodicloro dipaladio
PyBOP	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
TEA	trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TRIS	tris(hidroximetil)aminometano
KOAc	acetato de potasio
K3PO ₄	fosfato de potasio
MgSO ₄	sulfato de magnesio
NaCl	cloruro de sodio
NaH	hidruro de sodio
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Na ₂ SO ₃	sulfito de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
NH ₃	amoniaco
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	Hidróxido de amonio
OTs	tosilato, para-toluenosulfonato
PBr ₃	tribromuro de fósforo
Pd(PPh ₃) ₄	tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
(S,S)-EtDuPhosRh(I)	trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benceno (ciclooctadieno)rodio (I)

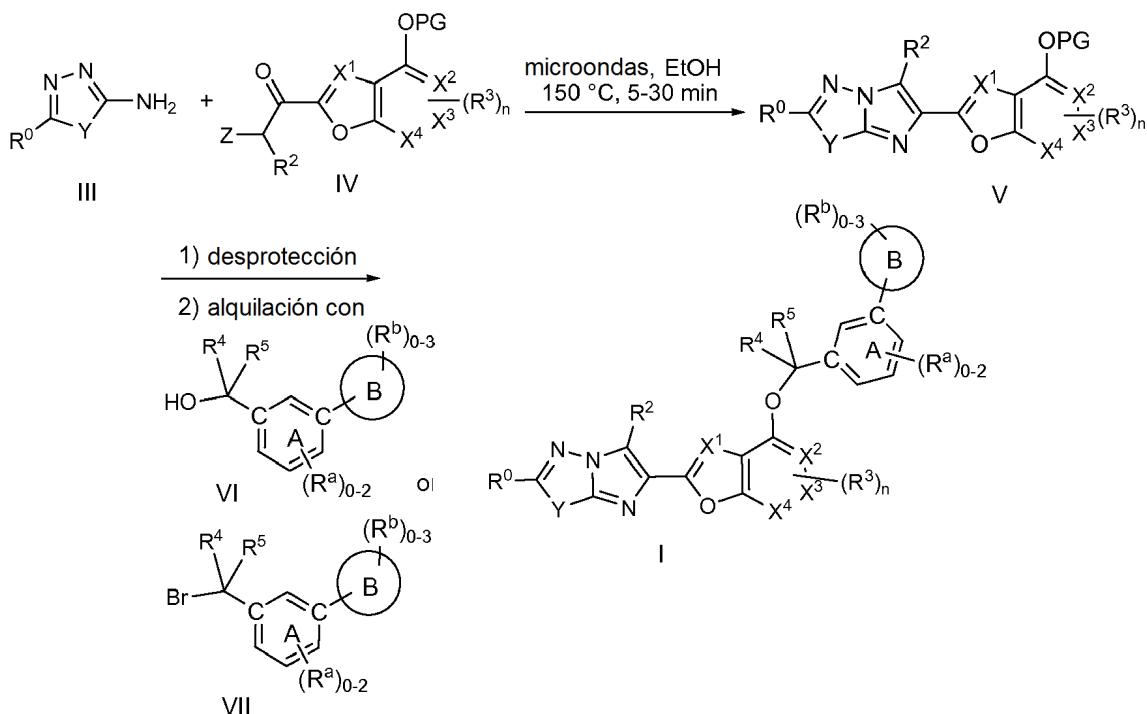
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras conocidas por los expertos en la materia en el área de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar con los métodos descritos a continuación, junto con los métodos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica

5 sintética o sus variaciones según aprecie el experto en la materia. Los métodos preferidos incluyen, entre otros, los que se describen a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o en una mezcla de disolventes adecuados para los reactivos y materiales usados, y son adecuadas para las transformaciones que se llevan a cabo. Un experto en la materia en el área de la síntesis orgánica comprenderá que la funcionalidad presente en la molécula debe ser compatible con las transformaciones que se proponen. En ocasiones, esto requerirá cierto criterio 10 para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso particular frente a otro, a fin de preparar un compuesto deseado de la invención.

15 Se reconocerá también que otra consideración importante en la planificación de cualquier vía de síntesis en esta área es la elección prudente del grupo protector que se usa para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Una reseña fiable que describe las diversas alternativas para el facultativo capacitado es Wuts et al. (*Greene's Protective Groups In Organic Synthesis*, 4.^a edición, Wiley-Interscience (2006)).

20 Los compuestos de la Fórmula I de la presente invención se pueden preparar mediante la condensación de una 25 amina de la Fórmula III con una cetona de la Fórmula IV que contiene un grupo saliente Z, tal como un bromuro, yoduro o tosilato, y un grupo protector PG, tal como bencilo, como se indica en el Esquema 1. Ambos compuestos de las Fórmulas III y IV están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante los medios conocidos por los expertos en la materia. Esta condensación es promovida por el calentamiento, o bien térmico o bien preferiblemente por irradiación de microondas. El grupo protector se puede retirar mediante métodos conocidos en la técnica, tales como BCl_3 a -78 °C en presencia de pentametilbenceno. La posterior alquilación usando un alcohol VI en condiciones de Mitsunobu o un bromuro VII en presencia de una base, tal como carbonato de potasio, proporciona los compuestos de la Fórmula I. Los alcoholes y bromuros VI y VII están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica.

Esquema 1

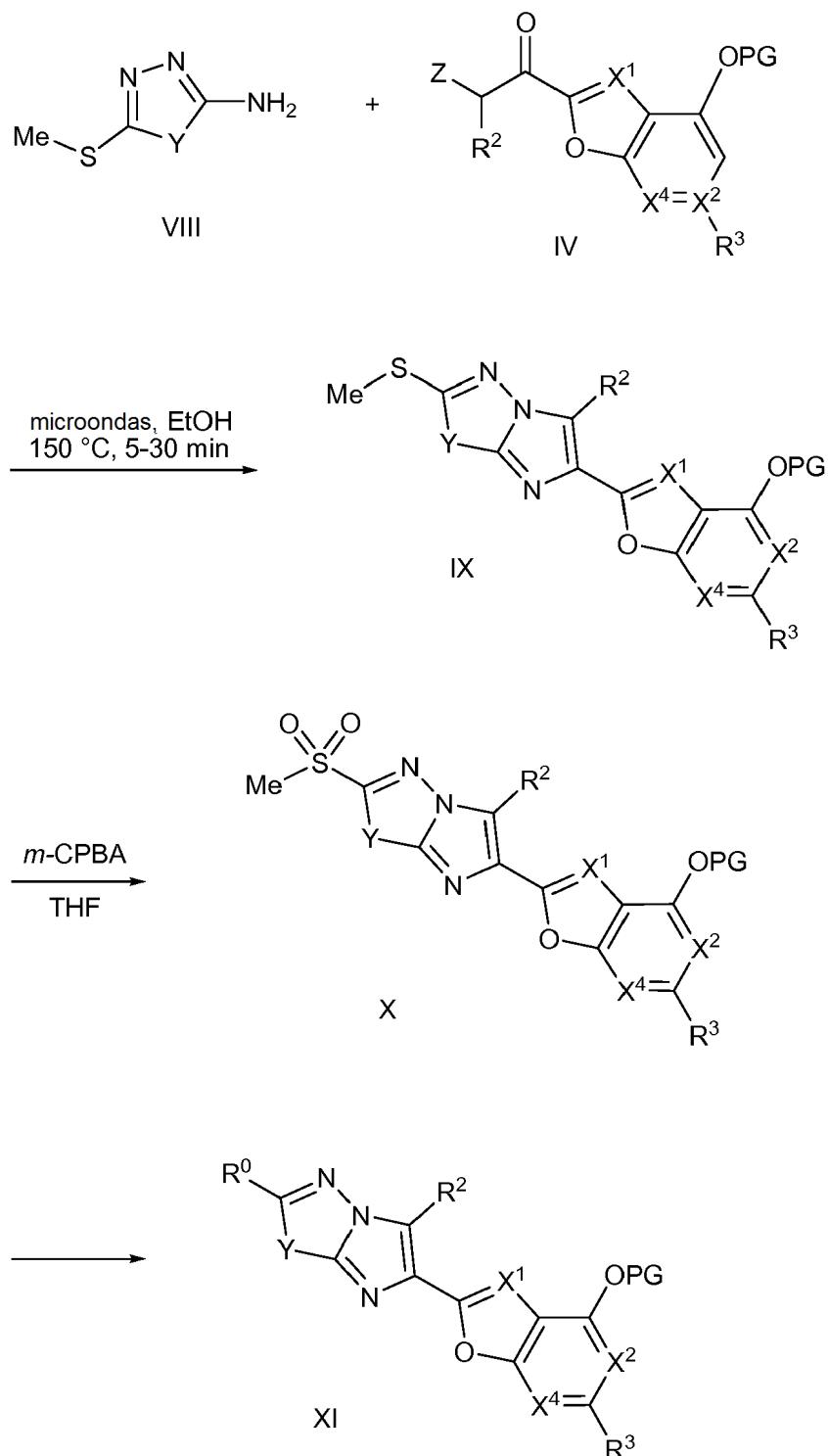


Como alternativa, los compuestos de la Fórmula se pueden preparar a partir de los compuestos de la Fórmula IX tras la activación del grupo tiometilo mediante la oxidación en una sulfona X, como se indica en el Esquema 2. Esto permite la introducción de diversos nucleófilos como grupos R⁰, tales como alcoholos, tioles y aminas en presencia de una base, tal como carbonato de potasio o hidruro de sodio o bien puro o bien en un disolvente aprótico polar, tal como dimetilformamida, para dar los compuestos XI. Los compuestos XI se pueden convertir en los compuestos de la Fórmula I (en donde X³ es CR³) mediante la retirada del grupo protector (PG) y la alquilación como se analizó en el Esquema 1.

5

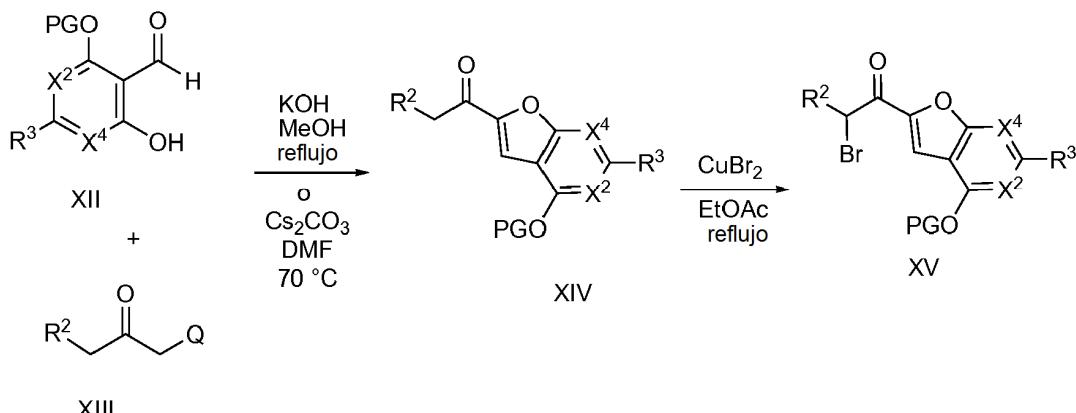
10

Esquema 2



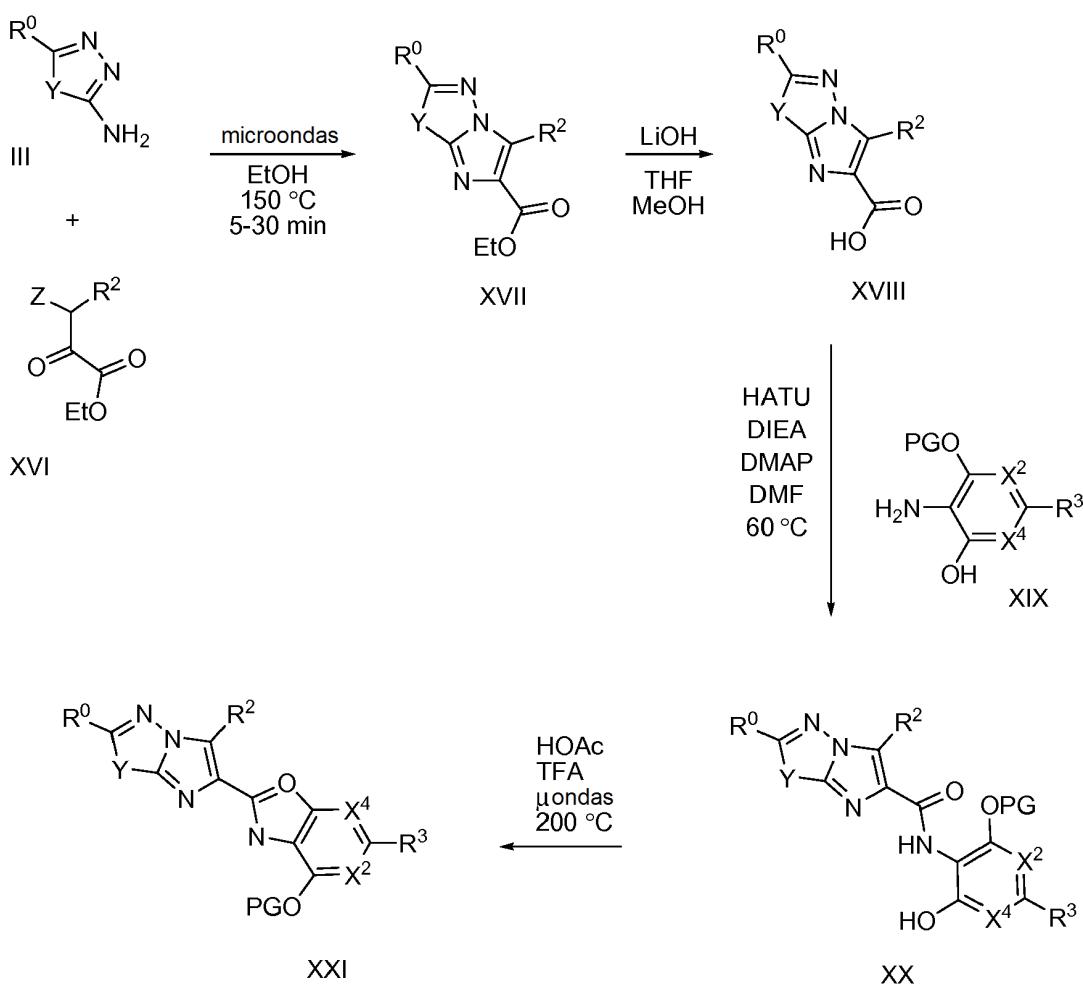
Los benzofuranos sustituidos que portan sustituyentes de α -bromocetona en la posición 2 (XV) se pueden preparar como se indica en el Esquema 3. Los *o*-hidroxibenzoaldehídos XII se pueden preparar mediante los métodos conocidos por los expertos en el ámbito de la síntesis orgánica y se pueden condensar con cetonas de la Fórmula XIII que portan un grupo saliente Q, tal como cloro, bromo o tosiloxi, para dar benzofuranos XIV. La bromación de los compuestos de la Fórmula XIV produce bromocetonas XV, que se pueden condensar con un aminoheterociclo III sustituido de acuerdo con el Esquema 1 para preparar los compuestos de la Fórmula I. Las bromocetonas XV son un subconjunto específico de compuestos IV en el Esquema 1.

Esquema 3

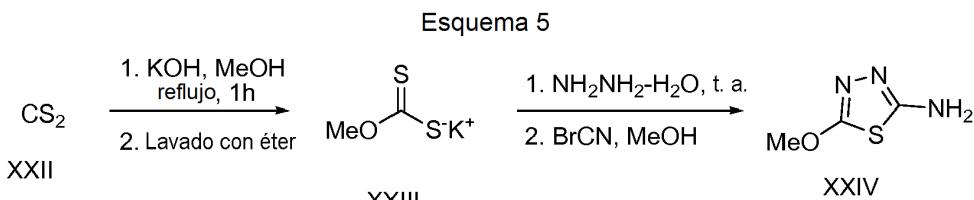


Los compuestos de benzoxazol de la Fórmula I se pueden preparar a partir de aminoheterociclo III sustituido y esteres de piruvato de la Fórmula XVI que contienen un grupo saliente Z, tal como bromuro, yoduro o tosilato, como se indica en el Esquema 4. Ambos compuestos de las Fórmulas III y XVI están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante los medios conocidos por los expertos en la materia. Siguiendo la condensación y saponificación del éster para formar el ácido XVIII, los aminofenoles de la Fórmula XIX se acoplan para formar amidas de la Fórmula XX, que se pueden ciclar en condiciones de catálisis ácida para formar compuestos de benzoxazol de la Fórmula XXI. Estos se pueden desproteger y alquilar como se indica en el Esquema 1 para proporcionar los compuestos de la Fórmula I (en donde X³ es CR³)

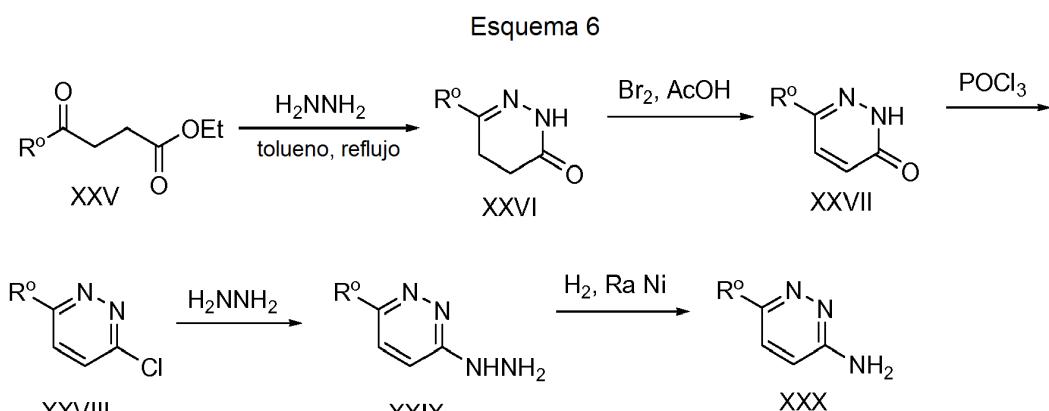
Esquema 4



Los aminoheterociclos XXIV se pueden preparar a partir de disulfuro de carbono (XXII) por medio del producto intermedio de tioxantato XXIII. Estos aminoheterociclos son útiles para la preparación de los compuestos de la Fórmula I.



Los aminoheterociclos XXX, que son productos intermedios útiles para la preparación de los compuestos de la Fórmula I, en donde Y = $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, se pueden preparar a partir de los cetoésteres XXV. La ciclación con hidrazina, seguida de la oxidación de XXVI con bromo, da las piridazinonas XXVII. La cloración para formar XXVII, el desplazamiento con hidrazina para formar XXIX, y la posterior hidrogenación proporciona los aminoheterociclos XXX, que son un subconjunto específico de los compuestos III en el Esquema I. En ese sentido, estos aminoheterociclos son útiles para la preparación de los compuestos de la Fórmula I.



Ejemplos

Los siguientes compuestos de la invención se han preparado, aislado y caracterizado usando los métodos que se divulgán en la presente memoria. Estos muestran un alcance parcial de la invención y no pretenden limitar el alcance de la invención. En los procesos experimentales, las relaciones de la solución expresan una relación en volumen, a menos que se indique lo contrario. Los desplazamientos químicos de RMN (δ) se indican en partes por millón (ppm). Los productos se analizaron mediante HPLC analítica de fase inversa usando los siguientes métodos:

Método A: Columna: Waters Xbridge 19 x 100 mm, 5 um C₁₈, Fase móvil: A = 5:95 de acetonitrilo : agua, B = 95:5 de acetonitrilo : agua. Modificador = TFA al 0.05 %. Longitud de onda: 220 nm.

Método B: Columna ZORBAX® XDB-C₁₈ 3,5 micras, 4,6 x 30 mm; Fase móvil: A = MeOH : H₂O : TFA (95:5:05), B = MeOH : H₂O : TFA (5:95:05).

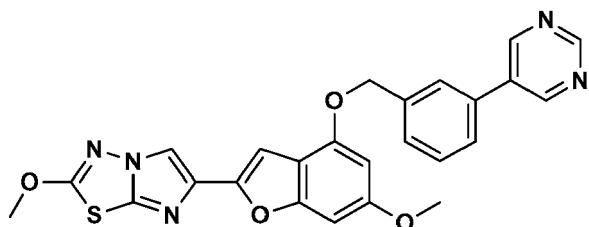
Método C: columna SunfireC₁₈ de 3,5 micras (4,6 x 30 mm) eluida a 3 ml/min con un gradiente de 2 min. de A al 100 % a B al 100 % (A: 5 % de metanol, 94,95 % de agua, 0,05 % de TFA; B: 5 % de agua, 94,95 % de metanol, 0,05 % de TFA, UV 220 nm).

Método D: columna Eclipse XDB-C₁₈ de 3,5 micras (4,6 x 30 mm) eluida a 3 ml/min con un gradiente de 2 min. de A al 100 % a B al 100 % (A: 5 % de metanol, 94,95 % de agua, 0,05 % de TFA; B: 5 % de agua, 94,95 % de metanol, 0,05 % de TFA, UV 220 nm).

Método E: columna Eclipse XDB-C₁₈ de 3,5 micras (4,6 x 30 mm) eluida a 3 ml/min con un gradiente de 2 min. de A al 100 % a B al 100 % (A: 5 % acetonitrilo, 94,95 % de agua, 0,05 % de TFA; B: 5 % de agua, 94,95 % acetonitrilo, 0,05 % de TFA, UV 220 nm).

Ejemplo 1

2-Metoxi-6-(6-metoxi-4-((3-(pirimidin-5-il)bencilo)oxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



5

1A. 5-(Benciloxi)-7-metoxi-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-ona

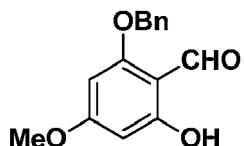


10

Una solución de 5-hidroxi-7-metoxi-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-ona (30,00 g, 0,134 mol) en N,N-dimetilformamida (400 ml) se trató con carbonato de potasio anhídrido en polvo (19,41 g, 0,14 mol) añadido todo al mismo tiempo. La mezcla resultante se agitó al vacío durante 10 min. y se enjuagó a continuación con nitrógeno. El matraz de reacción se puso en un baño de agua (22 °C) y se trató con bromuro de bencilo (24,03 g, 0,14 mol) añadido gota a gota a lo largo de 15 min. La mezcla resultante se agitó a continuación a 22 °C durante 18 h (no quedó material de partida según tlc). El sólido se filtró y se lavó con N,N-dimetilformamida. El filtrado se evaporó al vacío y el aceite residual se diluyó con acetato de etilo (500 ml), se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N frío, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhídrido, la evaporación del disolvente dio un jarabe espeso. La cristalización a partir de acetato de etilo (50 ml) y hexano (150 ml) dio 35,17 g de 5-(benciloxi)-7-metoxi-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-ona como grandes prismas incoloros. La cromatografía de las aguas madre sobre gel de sílice (4 x 13 cm, elución de tolueno - acetato de etilo 0 - 5 %) dio 6,64 g de material adicional para dar un rendimiento total de 41,81 g (99 %). HRMS (ESI) calc. para C₁₈H₁₉O₅ [M + H]⁺ m/z 315,1227, encontrado 315,1386. RMN de ¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ 1,68 (s, 6 H), 3,77 (s, 3 H), 5,19 (s, 2 H), 5,19 (s, 2 H), 6,04 (d, J = 2,03 Hz, 1 H), 6,15 (d, J = 2,03 Hz, 1 H), 7,27 (t ancho, 1 H), 7,36 (t ancho, 2 H), 7,52 (d ancho, 2 H).

25

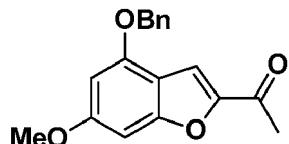
1B. 2-(Benciloxi)-6-hidroxi-4-metoxibenzaldehido



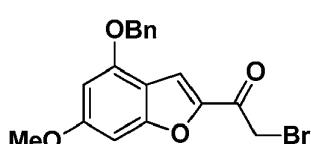
30

Una solución de 5-(benciloxi)-7-metoxi-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-ona (el Ejemplo 1A, 6,76 g, 21,5 mmol) en diclorometano (120 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con 43 ml (64,5 mmol) de una solución 1,5 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno que se añadió gota a gota durante 20 min. La mezcla resultante se agitó a continuación a -78 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de metanol (5 ml) añadido gota a gota a lo largo de 15 min, seguido de ácido clorhídrico 1 N (50 ml) añadido gota a gota a lo largo de 15 min. El baño de enfriamiento se retiró a continuación y se añadieron 150 ml adicionales de ácido clorhídrico 1 N durante 20 min. A continuación, la mezcla se agitó a 22 °C durante 2 h y se diluyó con diclorometano (400 ml). La fase orgánica se recogió y la fase acuosa (pH ~1) se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhídrido y se concentraron al vacío. El aceite residual se diluyó con tetrahidrofurano (70 ml), se trató con 10 ml de ácido clorhídrico 0,1 N y se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido, se evaporó al vacío para dar un aceite transparente. La cromatografía sobre gel de sílice (4 x 13 cm, elución de tolueno) dio 4,08 g (73 % de rendimiento) del aldehído del título en forma de un aceite transparente que solidificó después de un periodo de reposo. LC (Método C): 2,237 min. HRMS (ESI) calc. para C₁₅H₁₅O₄ [M + H]⁺ m/z 259,0965, encontrado 259,1153. RMN de ¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ 3,80 (s, 3 H), 5,07 (s, 2 H), 5,97 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,01 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,3 - 7,4 (m, 5 H), 10,15 (s, 1 H), 12,49 (s, 1 H).

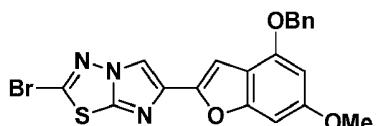
1C. 1-(4-(Benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)etanona



- 5 Una solución de 2-(benciloxi)-6-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (el Ejemplo 1B, 3,46 g, 13,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se trató con carbonato de cesio anhídido en polvo (4,58 g, 14,05 mmol) añadido todo al mismo tiempo. La mezcla resultante se agitó al vacío durante 10 min. y se enjuagó a continuación con nitrógeno. El matraz de reacción se puso en un baño de agua (22 °C) y se trató con cloroacetona (1,74 g, 18,7 mmol) que se añadió gota a gota durante 5 min. La mezcla resultante se agitó a continuación a 22 °C durante 18 h (no quedó aldehído de partida según tlc y formación del aldehído alquilado intermedio). El sólido se filtró y se lavó con N,N-dimetilformamida. El filtrado se evaporó al vacío y el aceite residual se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N frío, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhídrido, la evaporación del disolvente dio un jarabe espeso. Este jarabe se diluyó con tetrahidrofurano (50 ml) y acetato de etilo (50 ml), se trató ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,2 g) y se agitó a 20 °C durante 1 h (tlc indicó la ciclación completa del aldehído alquilado intermedio para dar el benzofurano). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhídrido, la evaporación del disolvente dio un jarabe espeso. La cromatografía sobre gel de sílice (4 x 12 cm, elución de tolueno-acetato de etilo al 2 - 4 %) dio 3,51 g (88 % de rendimiento) del benzofurano del título en forma de un sólido de color amarillo. La recristalización en acetato de etilo (10 ml) y hexano (20 ml) dio el material del título como grandes prismas de color amarillo (3,15 g). LC (Método A): 2,148 min. HRMS (ESI) calc. para C₁₈H₁₇O₄ [M + H]⁺ m/z 297,1121, encontrado 297,1092. RMN de ¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ 2,51 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 5,13 (s, 2 H), 6,37 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 6,63 (s ancho, 1 H), 7,34 (t ancho, 1 H), 7,39 (t ancho, 2 H), 7,44 (d ancho, 2 H), 7,55 (d, J = 0,7 Hz, 1 H)
- 10
- 15
- 20
- 25 1D. 1-(4-(Benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-bromoetanona

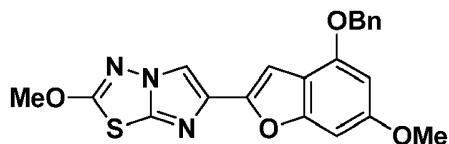


- 30 Un matraz tres bocas de 250 ml que está equipado con una barra de agitación magnética y purgado con una atmósfera de nitrógeno se cargó con tetrahidrofurano anhídrido (25 ml) seguido de 9,3 ml (9,3 mmol) de una solución 1 M de bis(trimetilsilil) amida de litio en tetrahidrofurano. La mezcla se enfrió a -78 °C y se trató con una solución de 1-(4-(benciloxi)- 6-metoxibenzofuran-2-il)etanona (el Ejemplo 1C, 2,40 g, 8,1 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) añadido gota a gota a lo largo de 10 min. La mezcla resultante se agitó a continuación a -78 °C durante 45 min. A continuación, se añadió clorotrimetilsilano (1,18 ml, 9,31 mmol) gota a gota durante 5 min y la solución resultante se agitó a -78 °C durante otros 20 min. El baño de enfriamiento se retiró a continuación y la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó a continuación mediante la adición a una solución fría de acetato de etilo (200 ml), bicarbonato de sodio saturado (30 ml) e hielo. La fase orgánica se secó con rapidez sobre sulfato de magnesio anhídrido (agitación magnética) y se evaporó al vacío para dar el silyl enol éter en forma de un aceite que se evaporó conjuntamente con tolueno (20 ml). El silyl enol éter se disolvió a continuación en tetrahidrofurano seco (40 ml), se enfrió a -20 °C y se trató con bicarbonato de sodio sólido (0,10 g) seguido de N-bromosuccinimida (1,44 g, 8,1 mmol) que se añadió en porciones pequeñas a lo largo de 15 min. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0 °C a lo largo de 2 h y se inactivó a continuación mediante la adición de acetato de etilo (300 ml) y bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido y se evaporó para dar un aceite de color naranja. La cromatografía sobre gel de sílice (4 x 12 cm, elución de tolueno - acetato de etilo 0 - 5 %) dio 2,62 g (86 % de rendimiento) de la bromometilcetona del título en forma de un sólido de color amarillo. La recristalización en acetato de etilo (10 ml) y hexano (20 ml) dio prismas de color amarillo (2,30 g). LC (Método B): 1,977 min. HRMS (ESI) calc. para C₁₈H₁₆BrO₄ [M + H]⁺ m/z 375,0226, encontrado 375,0277. RMN de ¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ 3,84 (s, 3 H), 4,33 (s, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 6,38 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 6,64 (s ancho, 1 H), 7,35 (t ancho, 1 H), 7,40 (t ancho, 2 H), 7,44 (d ancho, 2 H), 7,70 (s, 1 H).
- 35
- 40
- 45
- 50 1E. 6-(4-(Benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



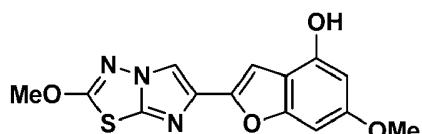
Una mezcla de 1-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-bromoetanona (el Ejemplo 1D, 3,00 g, 8,0 mmol) y 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1,65 g, 9,16 mmol) en isopropanol (100 ml) se calentó en un matraz de presión equipado con una barra de agitación magnética a 78 - 80 °C durante 18 h (homogéneo después de 20 min y a continuación, formación de un precipitado después de 2 h). La mezcla enfriada se transfirió a continuación en cinco vials para microondas de 20 ml y a continuación se calentó en un aparato de microondas hasta 150 °C durante 30 min. Cada vial se diluyó a continuación con diclorometano (250 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Las fracciones se combinaron y se concentraron al vacío. La cromatografía del sólido residual de color naranja pardusco sobre gel de sílice (4 x 10 cm, elución lenta con diclorometano debido a la escasa solubilidad) dio 2,96 g del imidazotriadiazol del título contaminado con algo de 1-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)etanona. El material sólido se trituró con acetato de etilo (20 ml), se filtró, se lavó con acetato de etilo (10 ml) y se secó al vacío para dar 2,34 g (64 % de rendimiento) del imidazotriadiazol del título puro en forma de un sólido de color blanquecino que se usa tal cual para la siguiente etapa. LC (Método B): 2,188 min. HRMS (ESI) calc. para $C_{20}H_{15}BrN_3O_3S$ [M + H]⁺ *m/z* 456,00175, encontrado 456,00397. RMN de ¹H ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 3,82 (s, 3 H), 5,16 (s, 2 H), 6,38 (d, *J* = 1,67 Hz, 1 H), 6,66 (s ancho, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,31 (t ancho, 1 H), 7,38 (t ancho, 2 H), 7,45 (d ancho, 2 H), 8,02 (s, 1 H).

1F. 6-(4-(Benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoximidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



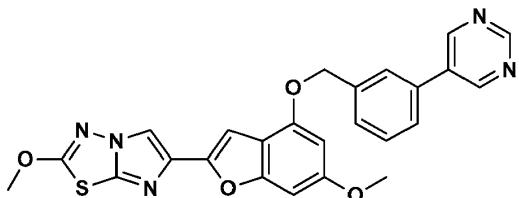
Una solución de 6-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (el Ejemplo 1E, 2,30 g, 5,04 mmol) en una mezcla de diclorometano (180 ml) y metanol (45 ml) se trató a 22 °C con 4,2 ml de una solución al 25 % en peso de metóxido de sodio en metanol (0,2 mmol) añadida en una porción. Se añadió más metanol (45 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 25 ml de ácido clorhídrico 1 N seguido de 20 ml de bicarbonato de sodio saturado. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con diclorometano (400 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice (3 x 10 cm, elución con diclorometano - acetato de etilo al 0 - 4 %) dio 1,70 g (83 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Este material se recristalizó en acetato de etilo (30 ml por gramo, 80 % de recuperación) para dar unas agujas de color blanco. LC (Método A): 2,293 min. HRMS (ESI) calc. para $C_{21}H_{18}N_3O_4S$ [M + H]⁺ *m/z* 408,1013, encontrado 408,1024. RMN de ¹H ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 3,81 (s, 3 H), 4,18 (s, 3 H), 5,16 (s, 2 H), 6,37 (d, *J* = 1,75 Hz, 1 H), 6,67 (s ancho, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,31 (t ancho, 1 H), 7,37 (t ancho, 2 H), 7,45 (d ancho, 2 H), 7,81 (s, 1 H).

1 G. 6-Metoxi-2-(2-metoximidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol



Una mezcla de 6-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoximidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (el Ejemplo 1F, 1,250 g, 3,06 mmol) y pentametilbenceno (3,17 g, 21,4 mmol) en diclorometano (200 ml) se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno y a continuación se trató inmediatamente (para evitar la cristalización) con 8 ml (8 mmol) de una solución 1 M de tricloruro de boro en diclorometano añadido gota a gota a lo largo de 3 min. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó a continuación mediante la adición de una solución de bicarbonato de sodio (6 g) en agua (100 ml) añadida en una porción. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido formado se filtró, se lavó al agua sucesiva (50 ml) y diclorometano (50 ml). La torta de filtro se dejó empapar con etanol anhidro (15 ml) y a continuación se aspiró a sequedad. El sólido de color blanco que se obtuvo se secó a continuación al vacío durante 24 h para dar 0,788 g (80 % de rendimiento) del material del título puro (> 95 % según hplc). El filtrado combinado y los lavados se diluyeron con diclorometano (600 ml) y se agitaron en un baño de agua caliente hasta que la fase orgánica fue transparente sin sólido evidente alguno en suspensión. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró rápidamente mientras que aún estaba caliente. El filtrado se evaporó y el residuo (producto y hexametilbenceno) se trituró con tolueno (20 ml), el sólido se recogió y se lavó con tolueno (20 ml) para dar 0,186 g (19 % de rendimiento, 99 % de rendimiento combinado) del material del título en forma de un sólido de color castaño (> 95 % según hplc). LC (Método B): 1,444 min. HRMS (ESI) calc. para $C_{14}H_{12}N_3O_4S$ [M + H]⁺ *m/z* 318,0543, encontrado 318,0578. RMN de ¹H ($DMSO-d_6$, 600 MHz) δ 3,71 (s, 3 H), 4,16 (s, 3 H), 6,21 (d, *J* = 1,87 Hz, 1 H), 6,61 (s ancho, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 9,96 (s, 1 H).

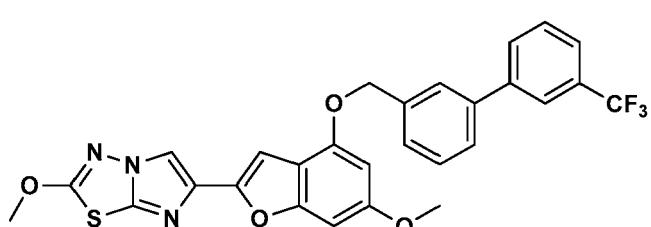
Ejemplo 1. 2-Metoxi-6-(6-metoxi-4-((3-(pirimidin-5-il)bencil)oxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



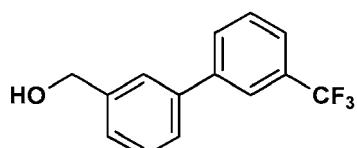
5 A un tubo de Wheaton de 16 x 100 mm se añadió (3-(pirimidin-5-il)fenil)metanol (28 mg, 0,150 mmol) seguido por 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (el Ejemplo 1G, 16 mg, 0,050 mmol) y trifenilfosfina (26 mg, 0,100 mmol). El vial se tapó con un tapón de septo. El aire se evacuó a continuación y el vial se purgó con N₂. A la mezcla de reacción se añadió a continuación DIAD (39 µl, 0,200 mmol) mediante una jeringa seguido por THF (0,5 ml, 0,1M). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se colocó en un aparato SPEEDVAC® para secarse durante 2 h a 40 °C. El material en bruto se disolvió en DMF (1,5 ml) y se purificó sobre HPLC prep (sistema de HPLC Waters, Columna: Waters Xbridge 19 x 100 mm, 5 um C₁₈, Fase móvil: A = 5 :95 de acetonitrilo : agua, B = 95:5 de acetonitrilo : agua, Modificador = TFA al 0,05 %, Longitud de onda: 220 nm) para dar el material del título (0,63 mg, 2 %). LC (Método A): 2,75 min. MS (ESI) calc. para C₂₅H₁₉N₅O₄S [M + H]⁺ m/z 485,1158, encontrado 486,04.

15 Ejemplo 2

2-Metoxi-6-(6-metoxi-4-((3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



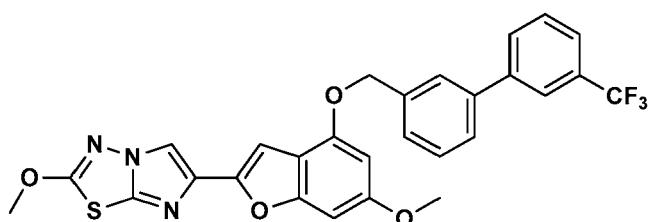
20 2A. (3'-(Trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metanol



25 En un vial de 4 ml, se añadieron de forma sucesiva acetato de paladio (II) (1,3 mg, 5,79 µmol), trifenilfosfina (4 mg, 0,015 mmol), solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (0,56 ml, 1,120 mmol) y agua (0,37 ml, 20,54 mmol) a una mezcla de ácido (3-(trifluorometil)fenil)borónico (161 mg, 0,848 mmol) y (3-yodofenil)metanol (0,1 ml, 0,787 mmol) en 1-propanol (1,5 ml, 19,97 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 95 °C durante 4 h. La mezcla se inactivó con agua y el producto se extrajo tres veces con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 1:1 de NaHCO₃ sat. : agua, una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anh. y se concentraron. El residuo se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 12 g (Hex / EtOAc) para dar el material del título (192 mg, 97 %) en forma de un aceite transparente. LC (Método B): 2,099 min. MS (ESI) calc. para C₁₄H₁₀F₃ [M + H]⁺ - H₂O m/z 235,0813, encontrado 235,0753. RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆) ppm 7,91 - 8,01 (m, 2 H) 7,67 - 7,78 (m, 3 H) 7,61 (dt, J = 7,4, 1,8 Hz, 1 H) 7,45 - 7,50 (m, 1 H) 7,41 - 7,45 (m, 1 H) 4,74 (d, J = 5,9 Hz, 2 H) 4,30 (t, J = 5,9 Hz, 1 H).

30 Ejemplo 2. 2-Metoxi-6-(6-metoxi-4-((3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

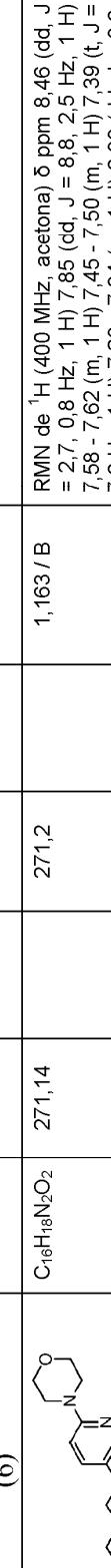
35



En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se añadió benceno a 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (el Ejemplo 1G, 28 mg, 0,088 mmol) y la mezcla se sonicó 30 s y se concentró al vacío. El procedimiento se repitió una vez para retirar las trazas de agua en el material de partida. Se añadió trifenilfosfina (58 mg, 0,221 mmol) y la mezcla se secó a alto vacío durante 10 min. A esta mezcla se añadieron (3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metanol (el Ejemplo 3A, 70 mg, 0,278 mmol) y THF (1,5 ml) y la mezcla se sonicó durante 5 min. Se añadió a continuación una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,045 ml, 0,231 mmol) en THF (1 ml) gota a gota a lo largo de 5 min. y la solución de color amarillo se sonicó durante 30 min. y se agitó 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó en CH₂Cl₂ y se lavó una vez con NaHCO₃ sat., una vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 12 g (CH₂Cl₂ / EtOAc) para dar el material del título (28 mg, 58 %) como un sólido de color castaño muy claro después de la liofilización en ACN / agua. LC (Método B): 2,59 min. MS (ESI) calc. para C₂₈H₂₁F₃N₃O₄S [M + H]⁺ m/z 552,1199, 553,123, encontrado 552,1221, 552,1241. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8,38 (s, 1 H) 8,01 - 8,04 (m, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,70 - 7,78 (m, 3 H) 7,53 - 7,61 (m, 2 H) 7,00 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,84 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1 H) 6,57 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) 5,35 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H).

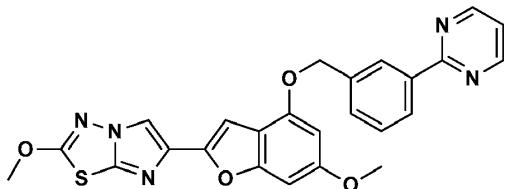
15 Preparación de alcoholes bencílicos

Los siguientes alcoholes bencílicos se prepararon de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2A usando (3-yodofenil)metanol y los ácidos borónicos correspondientes y se emplearon en la preparación de compuestos de los ejemplos tal como se indica.

Estructura (Empleada en la preparación del complejo de Emplio tal como se indica)	Fórmula	Calc. [M + H] ⁺ <i>m/z</i>	Calc. [M + H] ⁺ <i>m/z</i>	CLEM [M + H] ⁺ <i>m/z</i>	CLEM [M + H] ⁺ <i>m/z</i>	HPLC Tiempo de Retención (min) / Método	RMN
	C ₁₅ H ₁₂ OS	241,0682	223,0576	241,07	223,0596	2,153 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) ppm 7,90 - 7,96 (m, 1 H) 7,83 - 7,88 (m, 1 H) 7,81 (dt, J = 2,4, 0,9 Hz, 1 H) 7,78 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 7,65 - 7,71 (m, 1 H) 7,44 (t, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,32 - 7,41 (m, 3 H) 4,72 (d, J = 5,9 Hz, 2 H) 4,34 (t, J = 5,7 Hz, 1 H)
(4)							
	C ₁₂ H ₁₃ NO ₂	204,1019		204,1052		1,621 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) ppm 7,40 - 7,48 (m, 1 H) 7,33 - 7,40 (m, 2 H) 7,24 (dt, J = 7,2, 1,7 Hz, 1 H) 4,62 - 4,73 (m, 2 H) 4,25 - 4,32 (m, 1 H) 2,40 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H)
(5)							
	C ₁₁ H ₁₀ O ₂	175,0754	157,0648	175,0779	157,0678	1,701 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) ppm 7,96 - 8,05 (m, 1 H) 7,62 - 7,65 (m, 1 H) 7,57 - 7,61 (m, 1 H) 7,47 (dt, J = 7,4, 1, Hz, 1 H) 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1 H)
(6)							
	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₂	271,14		271,2		1,163 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,46 (dd, J = 2,7, 0,8 Hz, 1 H) 7,85 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1 H) 7,58 - 7,62 (m, 1 H) 7,45 - 7,50 (m, 1 H) 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,28 - 7,34 (m, 1 H) 6,88 (dd, J = 8,6, 0,8 Hz, 1 H) 4,69 (d, J = 6,3 Hz, 2 H) 4,21 (t, J = 5,9 Hz, 1 H) 3,73 - 3,79 (m, 4 H) 3,51 - 3,58 (m, 4 H)
(59)							

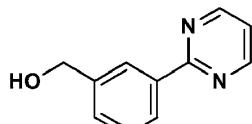
Ejemplo 3

2-Metoxi-6-(6-metoxi-4-((3-(pirimidin-2-il)bencil)oxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



5

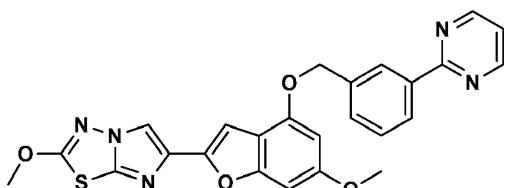
3A. (3-(Pirimidin-2-il)fenil)metanol



10

En un vial de 4 ml, se añadieron de forma sucesiva acetato de paladio (II) (0,9 mg, 4,01 µmol), trifenilfosfina (2,7 mg, 10,29 µmol), solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (0,55 ml, 1,100 mmol) y agua (0,3 ml, 16,65 mmol) a una mezcla de 2-bromopirimidina (120 mg, 0,755 mmol) y ácido (3-(hidroximetil)fenil)borónico (121 mg, 0,796 mmol) en 1-propanol (1,5 ml, 19,97 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 95 °C durante 2,5 horas. La mezcla se inactivó con agua y el producto se extrajo tres veces con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con NaHCO₃ sat., una vez con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anh. y se concentraron. El residuo se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 12 g (Hex / EtOAc) para dar el material del título (52 mg, 37 %) en forma de un aceite transparente. LC (Método B): 1,372 min. MS (ESI) calc. para C₁₁H₁₂N₂O [M + H]⁺ m/z 187,0866, encontrado 187,0898. RMN de ¹H (400 MHz, acetona) ppm 8,87 (d, J = 5,1 Hz, 2 H) 8,47 - 8,55 (m, 1 H) 8,37 (dt, J = 7,4, 1,6 Hz, 1 H) 7,42 - 7,56 (m, 2 H) 7,38 (t, J = 4,7 Hz, 1 H) 4,68 - 4,79 (m, 2 H) 4,31 (t, J = 5,9 Hz, 1 H).

Ejemplo 3. 2-Metoxi-6-(6-metoxi-4-((3-(pirimidin-2-il)bencil)oxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



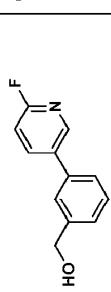
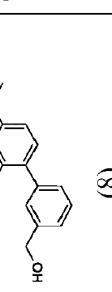
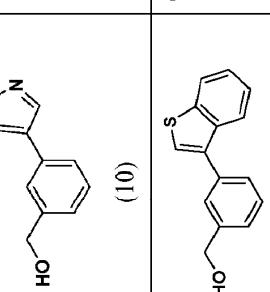
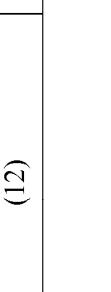
25

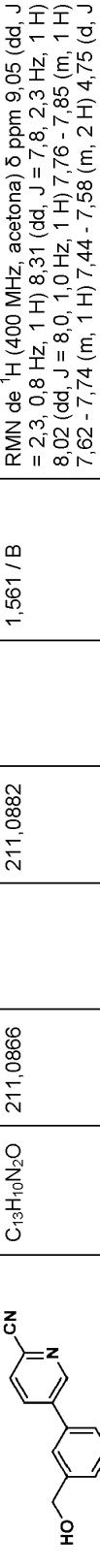
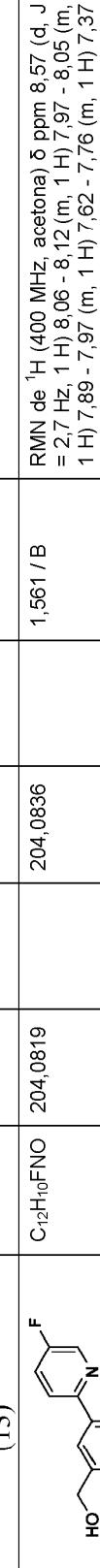
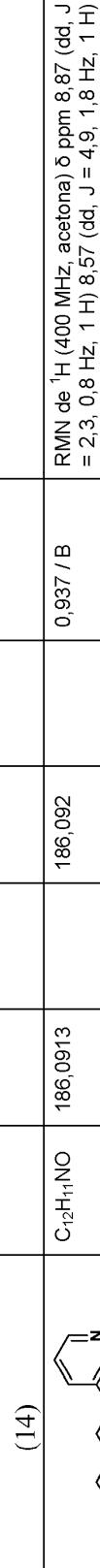
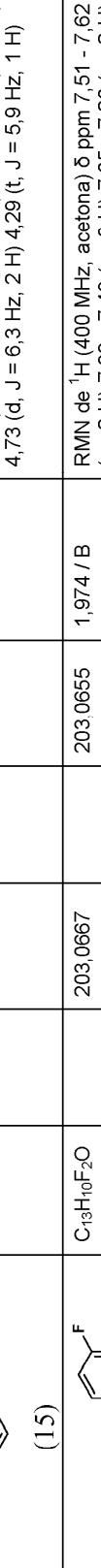
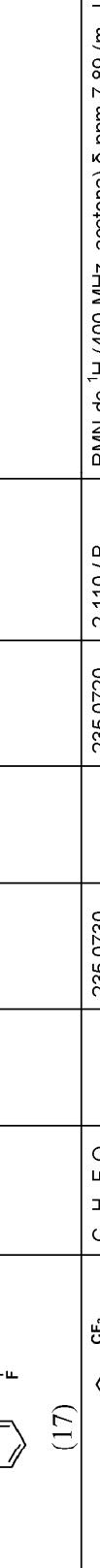
En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se añadió benceno a 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (el Ejemplo 1G, 30 mg, 0,095 mmol) y la mezcla se sonicó durante 30 s y se concentró al vacío para retirar las trazas de agua en el material de partida. Se añadió trifenilfosfina (62 mg, 0,236 mmol) y la mezcla se secó a alto vacío durante 10 min. Se añadieron (3-(pirimidin-2-il)fenil)metanol (el Ejemplo 4A, 50 mg, 0,269 mmol) y THF (1,5 ml) y la mezcla se sonicó durante 5 min. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,045 ml, 0,231 mmol) en THF (1 ml) gota a gota durante 5 min. y la solución de color amarillo se sonicó durante 30 min. y se agitó a lo largo del fin de semana a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó a continuación en CH₂Cl₂, se lavó una vez con NaHCO₃ sat., una vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró. El residuo se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna REDISEP ® Gold de 12 g (CH₂Cl₂ / EtOAc). El material (92 % de pureza) se disolvió en DMF y se purificó sobre una columna ZORBAX® SB-C₁₈ de fase inversa de 21,2 x 100 mm y se eluyó con MeOH – agua - 0,1 % de TFA con un gradiente de un 50 % a un 100 % de MeOH a lo largo de 6 minutos. Las fracciones se recogieron, se concentraron al vacío y se liofilizaron en ACN / agua para dar el material del título (20 mg, 44 %) en forma de un sólido de color amarillento. LC (Método B): 2,384 min. MS (ESI) calc. para C₂₅H₂₀N₅O₄S [M + H]⁺ m/z 486,1231, encontrado 486,1251. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8,93 (d, J = 5,1 Hz, 2 H) 8,50 - 8,60 (m, 1 H) 8,33 - 8,42 (m, 2 H) 7,65 - 7,73 (m, 1 H) 7,59 (t, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,47 (t, J = 4,7 Hz, 1 H) 7,00 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,84 (dd, J = 1,8, 1,0 Hz, 1 H) 6,56 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) 5,38 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H).

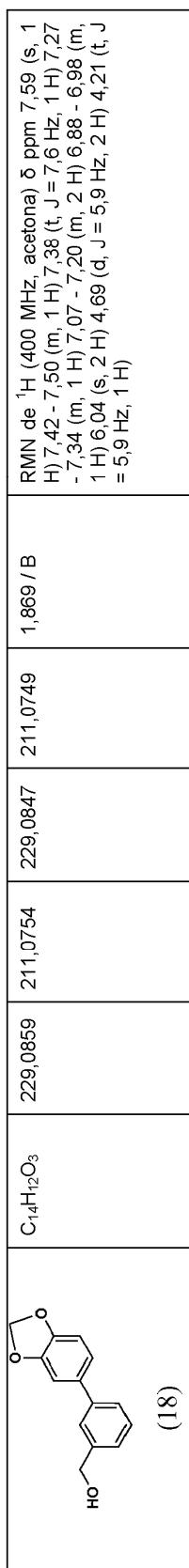
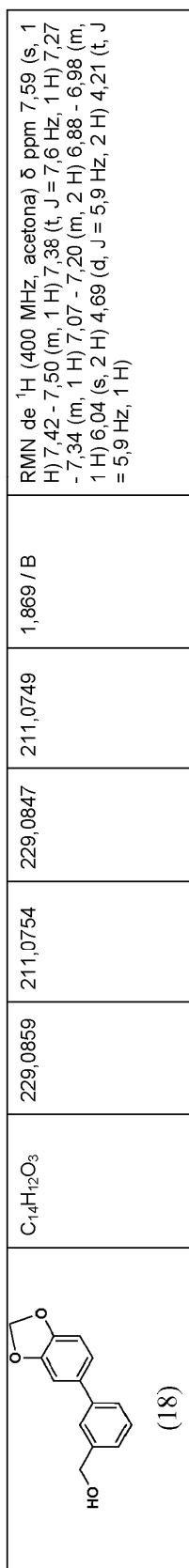
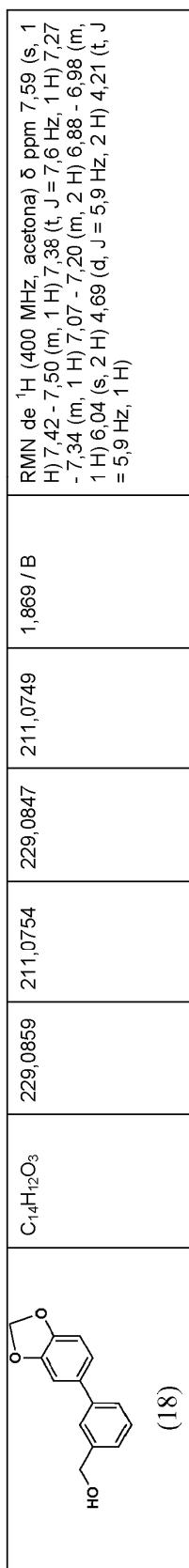
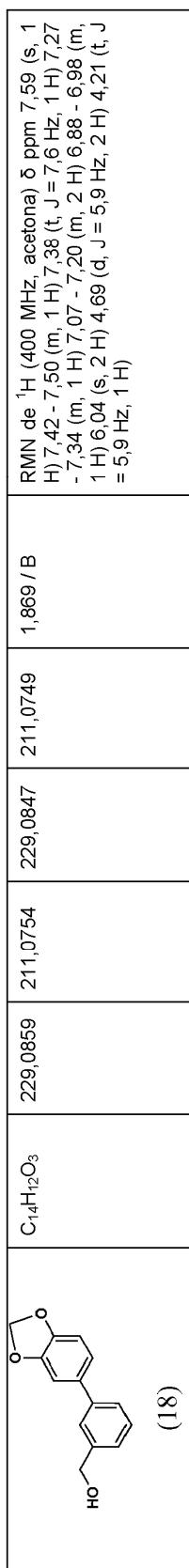
45 Preparación de alcoholes bencílicos

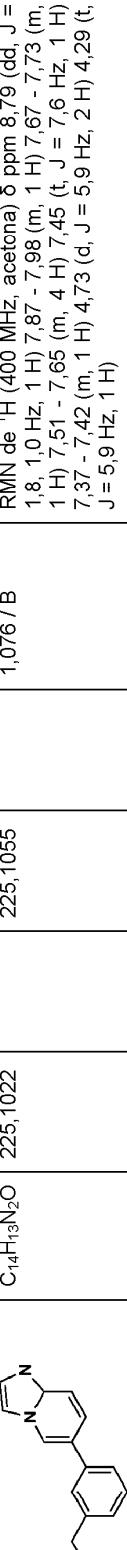
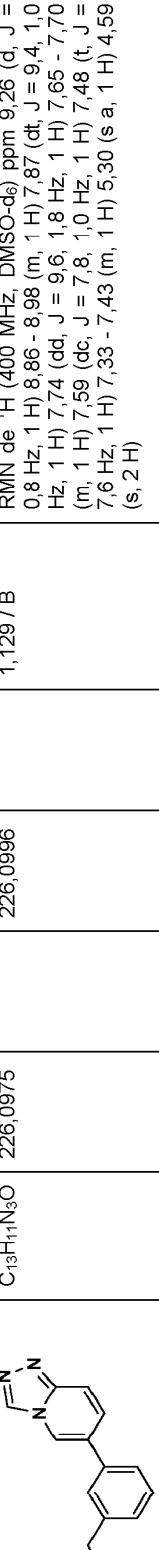
Los siguientes alcoholes bencílicos se prepararon de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3A usando ácido (3-(hidroximetil)fenil)borónico y los correspondientes bromuros o yoduros y se emplearon en la preparación de compuestos de los ejemplos tal como se indica.

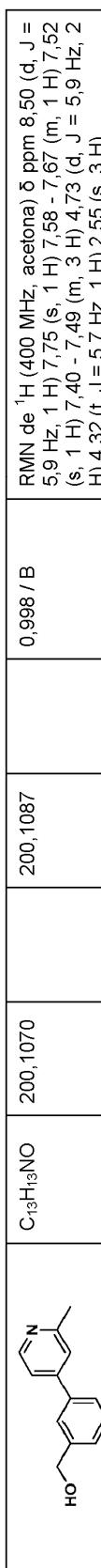
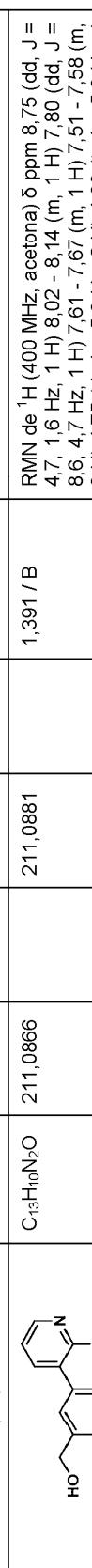
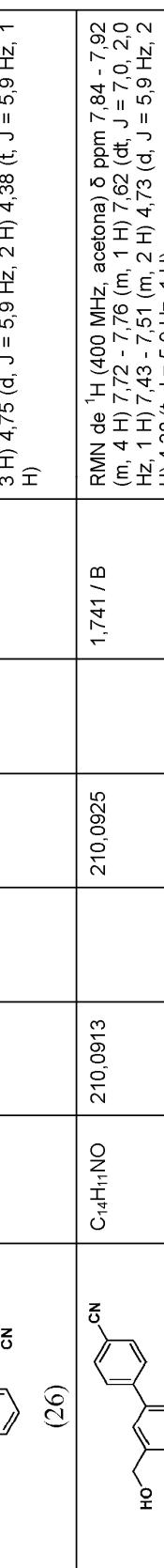
50

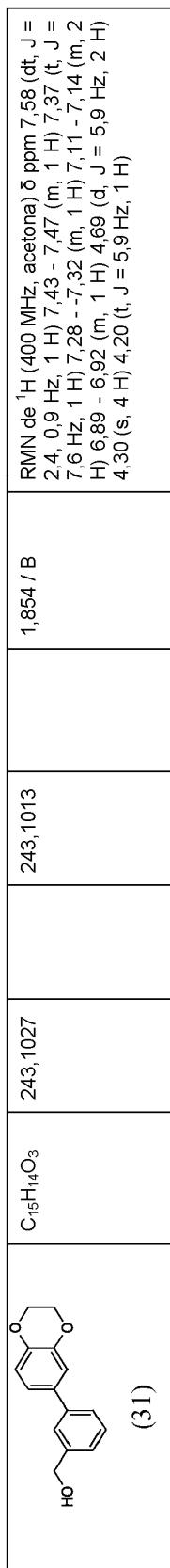
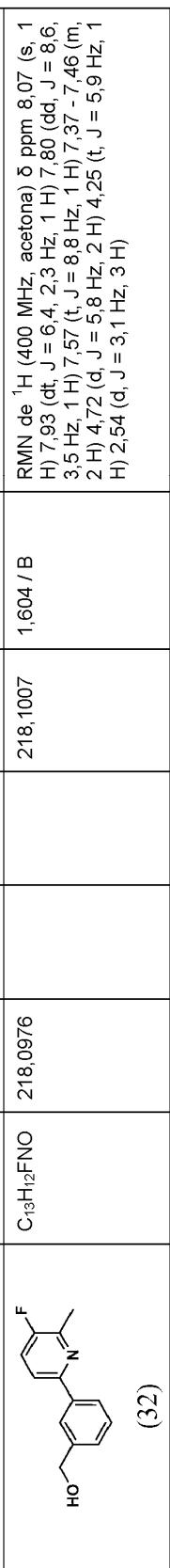
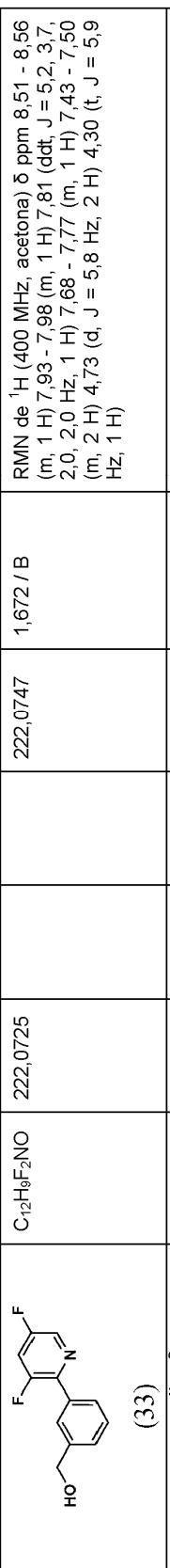
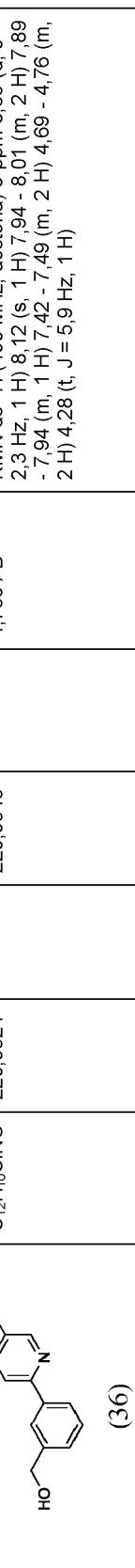
Estructura (Empleada en la preparación del compuesto tal como se indica)	Fórmula	Calc. [M + H] ⁺ <i>m/z</i>	Calc. [M + H] ⁺ H ₂ O/ <i>m/z</i>	CLEM [M + H] ⁺ <i>m/z</i>	CLEM [M + H] ⁺ H ₂ O/ <i>m/z</i>	HPLC Tiempo de Retención (min) / Método	RMN
	C ₁₂ H ₁₀ FNO	204,0819		204,0859		1,617 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,44 - 8,45 (m, 1 H) 8,16 - 8,29 (m, 1 H) 7,63 - 7,73 (m, 1 H) 7,53 - 7,61 (m, 1 H) 7,38 - 7,52 (m, 2 H) 7,18 (ddd, J = 8,6, 3,1, 0,8 Hz, 1 H) 4,64 - 4,79 (m, 2 H) 4,31 (t, J = 5,9 Hz, 1 H)
(7)							
	C ₁₅ H ₁₇ O ₂	229,1223	211,1118	229,1247	211,1148	1,996 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) δ ppm 7,28 - 7,40 (m, 3 H) 7,17 (dt, J = 7,2, 1,5 Hz, 1 H) 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1 H) 6,85 (d, J = 2,7 Hz, 1 H) 6,81 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1 H) 4,61 - 4,74 (m, 2 H) 4,24 (t, J = 5,9 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 2,23 (s, 3 H)
(8)							
	C ₁₁ H ₁₀ OS	191,0525	173,0420	191,0533	173,0433	1,849 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) δ ppm 7,72 (dd, J = 2,9, 1,4 Hz, 1 H) 7,70 (dt, J = 2,1, 1,1 Hz, 1 H) 7,56 (dd, J = 5,1, 2,7 Hz, 1 H) 7,54 - 7,60 (m, 1 H) 7,52 (dd, J = 5,0, 1,6 Hz, 1 H) 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,27 - 7,32 (m, 1 H) 4,62 - 4,72 (m, 2 H) 4,25 (t, J = 5,9 Hz, 1 H)
(9)							
	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O	189,1022		189,1049		1,439 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) δ ppm 7,95 (s, 1 H) 7,77 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 7,51 - 7,60 (m, 1 H) 7,43 (dt, J = 7,4, 1,8 Hz, 1 H) 7,29 (t, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,14 - 7,23 (m, 1 H) 4,58 - 4,68 (m, 2 H) 4,20 (t, J = 5,9 Hz, 1 H) 3,90 (s, 3 H)
(10)							
	C ₁₅ H ₁₂ OS	241,0682	223,0576	241,0682	223,058	2,117 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) δ ppm 7,99 - 8,07 (m, 1 H) 7,90 - 7,98 (m, 1 H) 7,60 - 7,70 (m, 2 H) 7,40 - 7,55 (m, 5 H) 4,74 (d, J = 5,9 Hz, 2 H) 4,29 (t, J = 5,9 Hz, 1 H)
(12)							

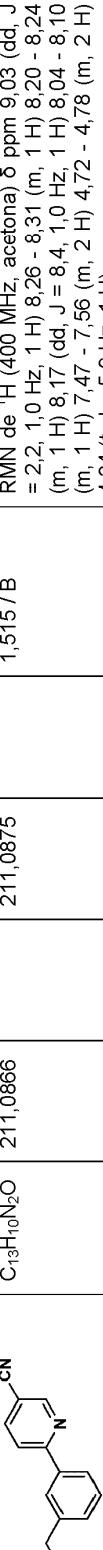
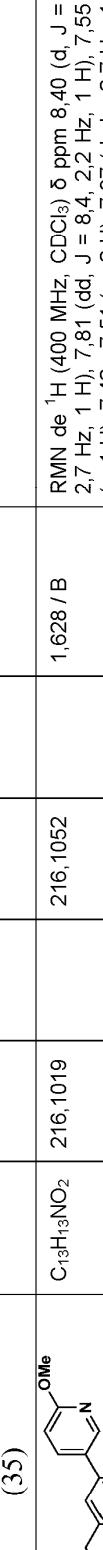
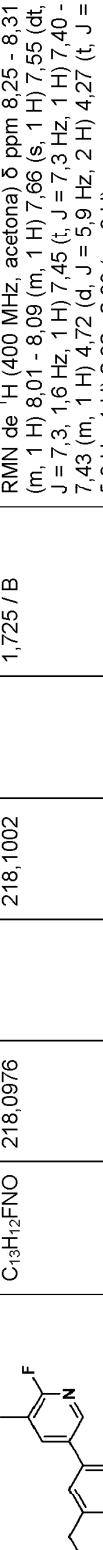
	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O	211,0866	211,0882	1,561 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) δ ppm 9,05 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1 H) 8,31 (dd, J = 7,8, 2,3 Hz, 1 H) 8,02 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1 H) 7,76 - 7,85 (m, 1 H) 7,62 - 7,74 (m, 1 H) 7,44 - 7,58 (m, 2 H) 4,75 (d, J = 5,9 Hz, 2 H) 4,35 (t, J = 5,7 Hz, 1 H)
	C ₁₂ H ₁₀ FNO	204,0819	204,0836	1,561 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,57 (d, J = 2,7 Hz, 1 H) 8,06 - 8,12 (m, 1 H) 7,97 - 8,05 (m, 1 H) 7,89 - 7,97 (m, 1 H) 7,62 - 7,76 (m, 1 H) 7,37 - 7,50 (m, 2 H) 4,72 (d, J = 5,9 Hz, 2 H) 4,27 (t, J = 5,9 Hz, 1 H)
	C ₁₂ H ₁₁ NO	186,0913	186,092	0,937 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,87 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1 H) 8,57 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1 H) 8,02 (dc, J = 7,8, 1,3 Hz, 1 H) 7,64 - 7,73 (m, 1 H) 7,58 (dt, J = 7,6, 1,7 Hz, 1 H) 7,37 - 7,52 (m, 3 H) 4,73 (d, J = 6,3 Hz, 2 H) 4,29 (t, J = 5,9 Hz, 1 H)
	C ₁₃ H ₁₀ F ₂ O	203,0667	203,0655	1,974 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) δ ppm 7,51 - 7,62 (m, 2 H) 7,33 - 7,48 (m, 3 H) 7,05 - 7,20 (m, 2 H) 4,71 (d, J = 6,3 Hz, 2 H) 4,27 (t, J = 5,9 Hz, 1 H)
	C ₁₄ H ₁₁ F ₃ O	235,0730	235,0720	2,110 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) δ ppm 7,89 (m, J = 8,6 Hz, 2 H) 7,81 (m, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,56 - 7,64 (m, 1 H) 7,38 - 7,52 (m, 2 H) 4,73 (d, J = 5,5 Hz, 2 H) 4,31 (t, J = 5,7 Hz, 1 H)

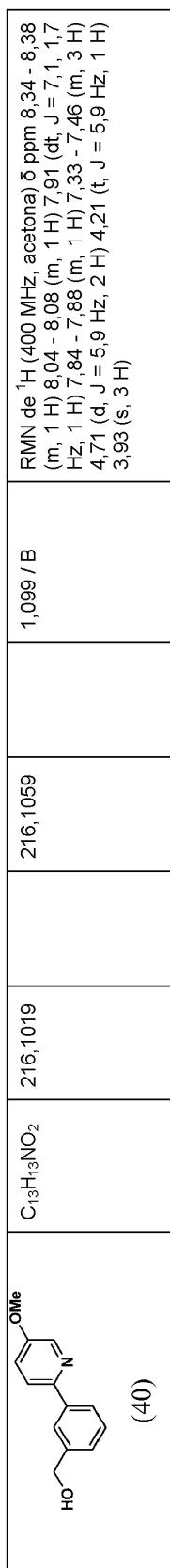
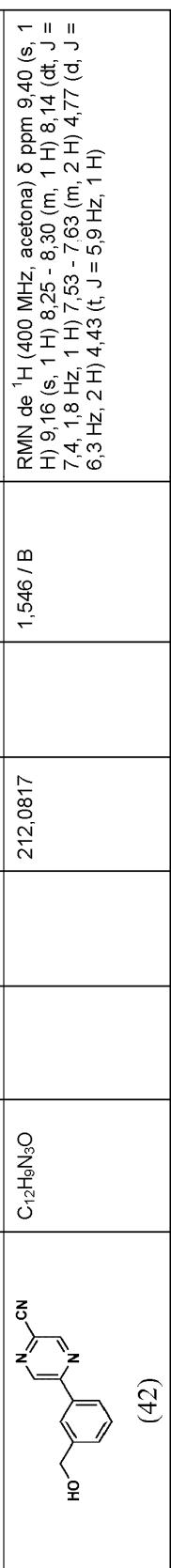
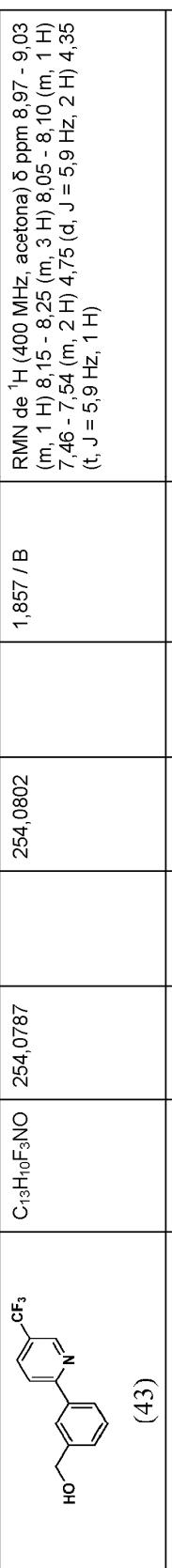
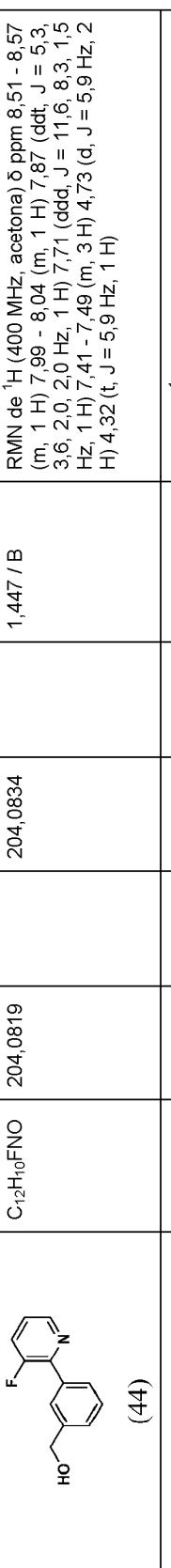
 <p>C₁₄H₁₂O₃ 229,0859 211,0754</p>	<p>229,0847 211,0749 1,869 / B</p>	<p>RMN de ¹H (400 MHz, acetona) δ ppm 7,59 (s, 1 H) 7,42 - 7,50 (m, 1 H) 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,27 - 7,34 (m, 1 H) 7,07 - 7,20 (m, 2 H) 6,88 - 6,98 (m, 1 H) 6,04 (s, 2 H) 4,69 (d, J = 5,9 Hz, 2 H) 4,21 (t, J = 5,9 Hz, 1 H)</p>
 <p>C₁₃H₁₄N₂O₃ 247,1077</p>	<p>247,109 1,543 / B</p>	<p>RMN de ¹H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,30 (s, 1 H) 7,50 - 7,58 (m, 1 H) 7,31 - 7,47 (m, 3 H) 4,68 (d, J = 5,5 Hz, 2 H) 4,23 (t, J = 5,9 Hz, 1 H) 3,99 (s, 3 H) 3,98 (s, 3 H)</p>
 <p>C₁₃H₁₀N₂OS 243,0587</p>	<p>243,0595 1,916 / B</p>	<p>RMN de ¹H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,26 (dd, J = 1,6, 0,8 Hz, 1 H) 8,02 - 8,19 (m, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,73 (dt, J = 7,3, 1,6 Hz, 1 H) 7,40 - 7,60 (m, 2 H) 4,77 (d, J = 5,9 Hz, 2 H) 4,33 (t, J = 5,9 Hz, 1 H)</p>
 <p>C₁₄H₁₂N₂O 225,1022</p>	<p>225,1038 1,010 / B</p>	<p>RMN de ¹H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,55 (dt, J = 7,0, 1,2 Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,66 - 7,68 (m, 1 H) 7,60 (dt, J = 9,0, 1,2 Hz, 1 H) 7,49 - 7,56 (m, 2 H) 7,42 - 7,46 (m, 1 H) 7,28 (ddq, J = 9,0, 6,6, 1,2 Hz, 1 H) 6,94 (td, J = 6,8, 1,2 Hz, 1 H) 4,74 (d, J = 5,9 Hz, 2 H) 4,35 (t, J = 5,9 Hz, 1 H)</p>

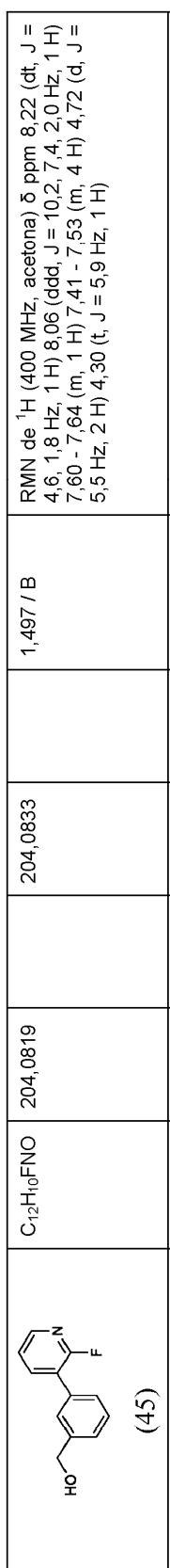
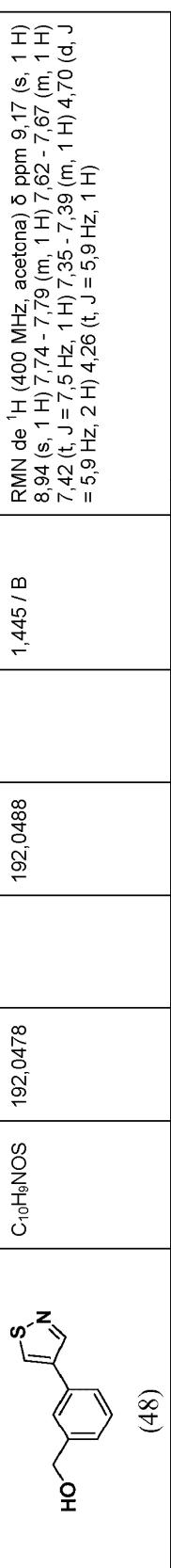
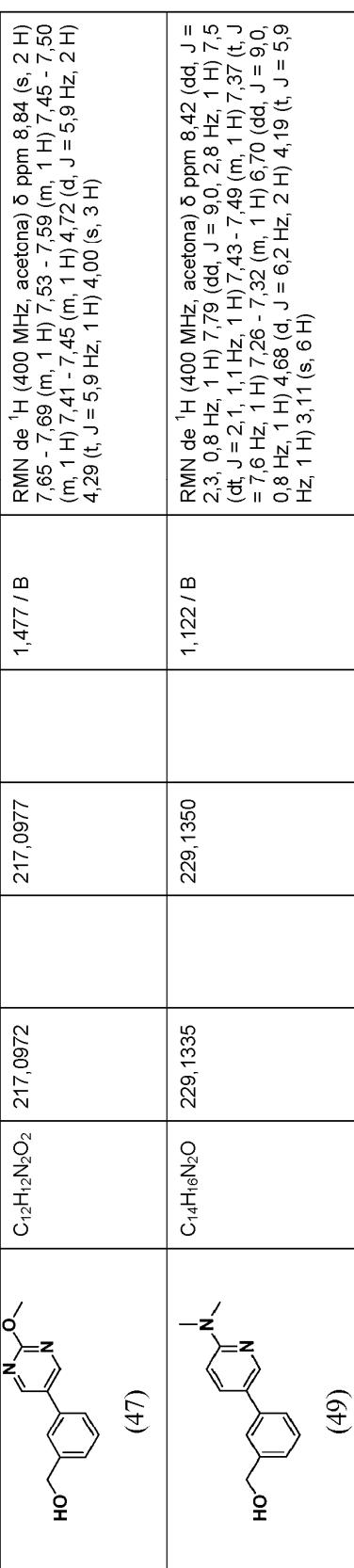
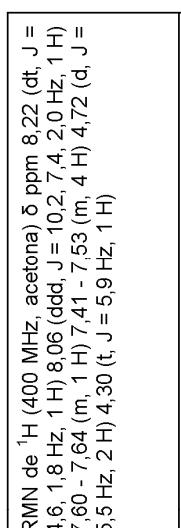
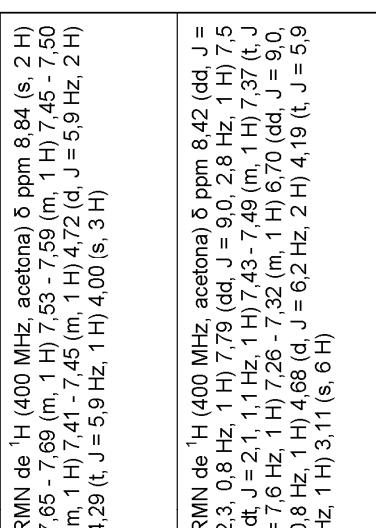
(23)		C ₁₄ H ₁₃ N ₂ O	225,1022	225,1055	1,076 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,79 (dd, J = 1,8, 1,0 Hz, 1 H) 7,87 - 7,98 (m, 1 H) 7,67 - 7,73 (m, 1 H) 7,51 - 7,65 (m, 4 H) 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,37 - 7,42 (m, 1 H) 4,73 (d, J = 5,9 Hz, 2 H) 4,29 (t, J = 5,9 Hz, 1 H)
(22)		C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O	226,0975	226,0996	1,129 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,26 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 8,86 - 8,98 (m, 1 H) 9,6 (dt, J = 9,4, 1,0 Hz, 1 H) 7,74 (dd, J = 9,6, 1,8 Hz, 1 H) 7,65 - 7,70 (m, 1 H) 7,59 (dc, J = 7,8, 1,0 Hz, 1 H) 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,33 - 7,43 (m, 1 H) 5,30 (s a, 1 H) 4,59 (s, 2 H)
(24)		C ₁₃ H ₁₃ NO ₂	216,1019	216,1048	1,764 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,12 (s, 1 H) 7,97 - 8,05 (m, 1 H) 7,75 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1 H) 7,38 - 7,47 (m, 2 H) 6,72 (d, J = 8,2 Hz, 1 H) 4,72 (d, J = 5,9 Hz, 2 H) 4,25 (t, J = 5,9 Hz, 1 H) 4,00 (s, 3 H)
(25)		C ₁₃ H ₁₃ NO	200,1070	200,1091	0,992 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,43 - 8,54 (m, 1 H) 8,07 - 8,15 (m, 1 H) 7,96 (dt, J = 6,7, 1,9 Hz, 1 H) 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 7,60 - 7,73 (m, 1 H) 7,34 - 7,49 (m, 2 H) 4,71 (d, J = 5,9 Hz, 2 H) 4,24 (t, J = 5,9 Hz, 1 H) 2,36 (s, 3 H)

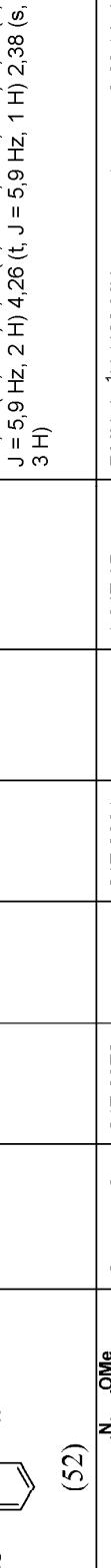
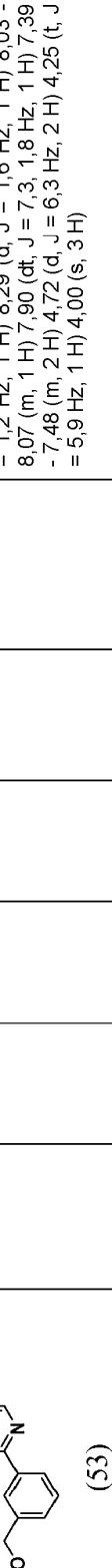
 <p>(27)</p>	<p>$C_{13}H_{13}N_2O$</p> <p>200,1070</p> <p>200,1087</p>	<p>0,998 / B</p>	<p>RMN de 1H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,50 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,40 - 7,49 (m, 3 H) 4,73 (d, $J = 5,9$ Hz, 2 H) 4,32 (t, $J = 5,7$ Hz, 1 H) 2,55 (s, 3 H)</p>
 <p>(26)</p>	<p>$C_{13}H_{10}N_2O$</p> <p>211,0866</p>	<p>211,0881</p> <p>1,391 / B</p>	<p>RMN de 1H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,75 (dd, $J = 4,7$, 1,6 Hz, 1 H) 8,02 - 8,14 (m, 1 H) 7,80 (dd, $J = 8,6$, 4,7 Hz, 1 H) 7,61 - 7,67 (m, 1 H) 7,51 - 7,58 (m, 3 H) 4,75 (d, $J = 5,9$ Hz, 2 H) 4,38 (t, $J = 5,9$ Hz, 1 H)</p>
 <p>(29)</p>	<p>$C_{14}H_{11}NO$</p> <p>210,0913</p>	<p>210,0925</p> <p>1,741 / B</p>	<p>RMN de 1H (400 MHz, acetona) δ ppm 7,84 - 7,92 (m, 4 H) 7,72 - 7,76 (m, 1 H) 7,62 (dt, $J = 7,0$, 2,0 Hz, 1 H) 7,43 - 7,51 (m, 2 H) 4,73 (d, $J = 5,9$ Hz, 2 H) 4,30 (t, $J = 5,9$ Hz, 1 H)</p>
 <p>(30)</p>	<p>$C_{14}H_{10}FNO$</p> <p>228,0929</p>	<p>228,0819</p> <p>1,800 / B</p>	<p>RMN de 1H (400 MHz, acetona) δ ppm 7,89 - 7,96 (m, 1 H) 7,71 - 7,80 (m, 3 H) 7,66 (td, $J = 3,5$, 1,6 Hz, 1 H) 7,46 - 7,52 (m, 2 H) 4,74 (d, $J = 5,9$ Hz, 2 H) 4,32 (t, $J = 5,7$ Hz, 1 H)</p>
 <p>(28)</p>	<p>$C_{12}H_{10}N_2O_3$</p> <p>231,0764</p>	<p>231,0767</p> <p>1,507 / B</p>	<p>RMN de 1H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,94 (dd, $J = 2,3$, 0,8 Hz, 1 H) 8,49 (dd, $J = 8,4$, 2,5 Hz, 1 H) 8,39 (dd, $J = 8,6$, 0,8 Hz, 1 H) 7,82 - 7,85 (m, 1 H) 7,70 - 7,76 (m, 1 H) 7,52 - 7,58 (m, 2 H) 4,76 (d, $J = 5,4$ Hz, 2 H) 4,36 (t, $J = 5,7$ Hz, 1 H)</p>

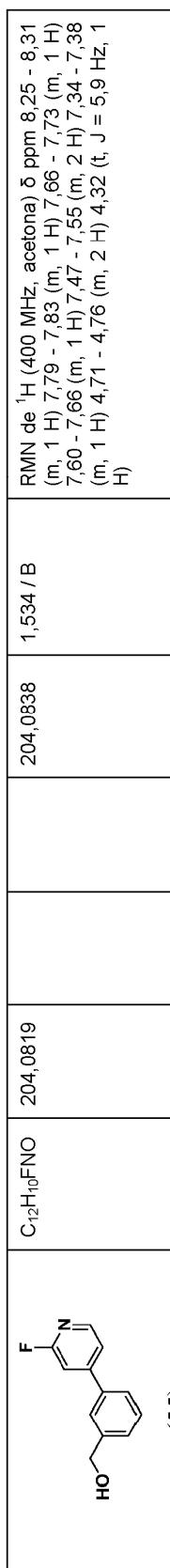
 <p>$C_{15}H_{14}O_3$</p> <p>243,1027</p> <p>243,1013</p> <p>1,854 / B</p> <p>RMN de 1H (400 MHz, acetona) δ ppm 7,58 (dt, J = 2,4, 0,9 Hz, 1 H) 7,43 - 7,47 (m, 1 H) 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,28 - 7,32 (m, 1 H) 7,11 - 7,14 (m, 2 H) 6,89 - 6,92 (m, 1 H) 4,69 (d, J = 5,9 Hz, 2 H) 4,30 (s, 4 H) 4,20 (t, J = 5,9 Hz, 1 H)</p> <p>(31)</p>						
 <p>$C_{13}H_{12}FNO$</p> <p>218,0976</p> <p>218,1007</p> <p>1,604 / B</p> <p>RMN de 1H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,07 (s, 1 H) 7,93 (dt, J = 6,4, 2,3 Hz, 1 H) 7,80 (dd, J = 8,6, 3,5 Hz, 1 H) 7,57 (t, J = 8,8 Hz, 1 H) 7,37 - 7,46 (m, 2 H) 4,72 (q, J = 5,8 Hz, 2 H) 4,25 (t, J = 5,9 Hz, 1 H) 2,54 (d, J = 3,1 Hz, 3 H)</p> <p>(32)</p>						
 <p>$C_{12}H_9F_2NO$</p> <p>222,0725</p> <p>222,0747</p> <p>1,672 / B</p> <p>RMN de 1H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,51 - 8,56 (m, 1 H) 7,93 - 7,98 (m, 1 H) 7,81 (ddt, J = 5,2, 3,7, 2,0, 2,0 Hz, 1 H) 7,68 - 7,77 (m, 1 H) 7,43 - 7,50 (m, 2 H) 4,73 (d, J = 5,8 Hz, 2 H) 4,30 (t, J = 5,9 Hz, 1 H)</p> <p>(33)</p>						
 <p>$C_{14}H_{16}N_2O_2$</p> <p>205,0772</p> <p>205,0873</p> <p>1,837 / B</p> <p>RMN de 1H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,81 (s, 2 H) 7,65 (s, 1 H) 7,51 - 7,58 (m, 1 H) 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,39 - 7,43 (m, 1 H) 4,71 (d, J = 5,9 Hz, 2 H) 4,33 (t, J = 6,7 Hz, 2 H) 4,27 (t, J = 6,1 Hz, 1 H) 1,81 (sxt, J = 7,1 Hz, 2 H) 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3 H)</p> <p>(37)</p>						
 <p>$C_{12}H_{10}ClNO$</p> <p>220,0524</p> <p>220,0545</p> <p>1,759 / B</p> <p>RMN de 1H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,65 (d, J = 2,3 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 7,94 - 8,01 (m, 2 H) 7,89 - 7,94 (m, 1 H) 7,42 - 7,49 (m, 2 H) 4,69 - 4,76 (m, 2 H) 4,28 (t, J = 5,9 Hz, 1 H)</p> <p>(36)</p>						

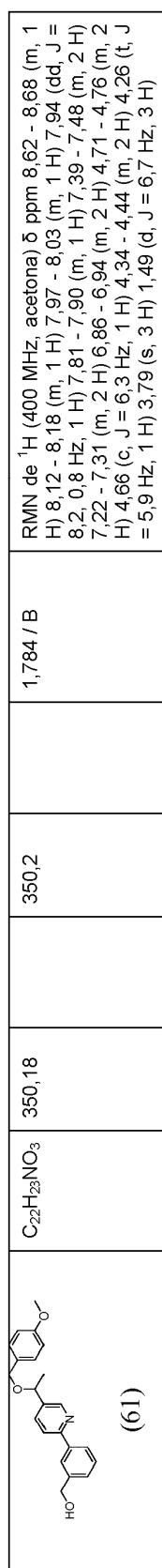
	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O	211,0866	211,0875	1,515 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) δ ppm 9,03 (dd, J = 2,2, 1,0 Hz, 1 H) 8,26 - 8,31 (m, 1 H) 8,20 - 8,24 (m, 1 H) 8,17 (dd, J = 8,4, 1,0 Hz, 1 H) 8,04 - 8,10 (m, 1 H) 7,47 - 7,56 (m, 2 H) 4,72 - 4,78 (m, 2 H) (t, J = 5,9 Hz, 1 H)
	C ₁₃ H ₁₃ NO ₂	216,1019	216,1052	1,628 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,40 (d, J = 2,7 Hz, 1 H) 7,81 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,42 - 7,51 (m, 2 H), 7,37 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 4,79 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 1,70 (t, J = 5,9 Hz, 1 H)
	C ₁₂ H ₁₁ NO ₃	218,0812	218,0830	1,299 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,31 (s, 1 H) 7,82 (s a, 1 H) 7,53 - 7,60 (m, 2 H) 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,43 (s a, 1 H) 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,25 (d, J = 7,4 Hz, 1 H) 5,22 (s a, 1 H) 4,53 (s, 2 H)
	C ₁₃ H ₁₂ FNO	218,0976	218,1002	1,725 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,25 - 8,31 (m, 1 H) 8,01 - 8,09 (m, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,55 (dt, J = 7,3, 1,6 Hz, 1 H) 7,45 (t, J = 7,3 Hz, 1 H) 7,40 - 7,43 (m, 1 H) 4,72 (d, J = 5,9 Hz, 2 H) 4,27 (t, J = 5,9 Hz, 1 H) 2,32 - 2,38 (m, 3 H)
	C ₁₃ H ₁₂ FNO	218,0976	218,1005	1,654 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) δ ppm 7,93 (dd, J = 10,6, 7,4 Hz, 1 H) 7,56 - 7,62 (m, 1 H) 7,38 - 7,51 (m, 3 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 4,71 (d, J = 5,9 Hz, 2 H) 4,28 (t, J = 5,7 Hz, 1 H) 2,49 (s, 3 H)

 <p>(40)</p> <p>C₁₃H₁₃NO₂</p> <p>216,1019</p> <p>216,1059</p> <p>1,099 / B</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,34 - 8,38 (m, 1 H) 8,04 - 8,08 (m, 1 H) 7,91 (dt, J = 7,1, 1,7 Hz, 1 H) 7,84 - 7,88 (m, 1 H) 7,33 - 7,46 (m, 3 H) 4,71 (d, J = 5,9 Hz, 2 H) 4,21 (t, J = 5,9 Hz, 1 H) 3,93 (s, 3 H)</p>						
 <p>(42)</p> <p>C₁₂H₉N₃O</p> <p>212,0817</p> <p>1,546 / B</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, acetona) δ ppm 9,40 (s, 1 H) 9,16 (s, 1 H) 8,25 - 8,30 (m, 1 H) 8,14 (dt, J = 7,4, 1,8 Hz, 1 H) 7,53 - 7,63 (m, 2 H) 4,77 (d, J = 6,3 Hz, 2 H) 4,43 (t, J = 5,9 Hz, 1 H)</p>						
 <p>(43)</p> <p>C₁₃H₁₀F₃NO</p> <p>254,0787</p> <p>254,0802</p> <p>1,857 / B</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,97 - 9,03 (m, 1 H) 8,15 - 8,25 (m, 3 H) 8,05 - 8,10 (m, 1 H) 7,46 - 7,54 (m, 2 H) 4,75 (d, J = 5,9 Hz, 2 H) 4,35 (t, J = 5,9 Hz, 1 H)</p>						
 <p>(44)</p> <p>C₁₂H₉FNO</p> <p>204,0819</p> <p>204,0834</p> <p>1,447 / B</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,51 - 8,57 (m, 1 H) 7,99 - 8,04 (m, 1 H) 7,87 (ddt, J = 5,3, 3,6, 2,0, 2,0 Hz, 1 H) 7,71 (ddd, J = 11,6, 8, 3, 1,5 Hz, 1 H) 7,41 - 7,49 (m, 3 H) 4,73 (d, J = 5,9 Hz, 2 H) 4,32 (t, J = 5,9 Hz, 1 H)</p>						
<p>(46)</p> <p>C₁₃H₁₀N₂O</p> <p>211,0883</p> <p>211,0886</p> <p>1,363 / B</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,89 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 8,82 (d, J = 5,1 Hz, 1 H) 7,86 (dd, J = 4,9, 1,0 Hz, 1 H) 7,64 - 7,67 (m, 1 H) 7,53 - 7,58 (m, 3 H) 4,76 (d, J = 5,9 Hz, 2 H) 4,37 (t, J = 5,9 Hz, 1 H)</p>						

 <p>$C_{12}H_{10}FNO$</p> <p>204,0819</p> <p>204,0833</p> <p>1,497 / B</p> <p>(45)</p>	 <p>$C_{10}H_9NOS$</p> <p>192,0478</p> <p>192,0488</p> <p>1,445 / B</p> <p>(48)</p>	 <p>$C_{12}H_{12}N_2O_2$</p> <p>217,0972</p> <p>217,0977</p> <p>1,477 / B</p> <p>(47)</p>	<p>$C_{14}H_{16}N_2O$</p> <p>229,1335</p> <p>229,1350</p> <p>1,122 / B</p> <p>(49)</p>
 <p>$C_{12}H_{10}FNO$</p> <p>204,0819</p> <p>204,0833</p> <p>1,497 / B</p> <p>(45)</p>	 <p>$C_{10}H_9NOS$</p> <p>192,0478</p> <p>192,0488</p> <p>1,445 / B</p> <p>(48)</p>	 <p>$C_{12}H_{12}N_2O_2$</p> <p>217,0972</p> <p>217,0977</p> <p>1,477 / B</p> <p>(47)</p>	<p>$C_{14}H_{16}N_2O$</p> <p>229,1335</p> <p>229,1350</p> <p>1,122 / B</p> <p>(49)</p>
<p>RMN de 1H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,22 (dt, $J = 4,6, 1,8$ Hz, 1 H) 8,06 (ddd, $J = 10,2, 7,4, 2,0$ Hz, 1 H) 7,60 - 7,64 (m, 1 H) 7,41 - 7,53 (m, 4 H) 4,72 (d, $J = 5,5$ Hz, 2 H) 4,30 (t, $J = 5,9$ Hz, 1 H)</p> <p>(45)</p>	<p>RMN de 1H (400 MHz, acetona) δ ppm 9,17 (s, 1 H) 8,94 (s, 1 H) 7,74 - 7,79 (m, 1 H) 7,62 - 7,67 (m, 1 H) 7,42 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H) 7,35 - 7,39 (m, 1 H) 4,70 (d, $J = 5,9$ Hz, 2 H) 4,26 (t, $J = 5,9$ Hz, 1 H)</p> <p>(48)</p>	<p>RMN de 1H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,84 (s, 2 H) 7,65 - 7,69 (m, 1 H) 7,53 - 7,59 (m, 1 H) 7,45 - 7,50 (m, 1 H) 7,41 - 7,45 (m, 1 H) 4,72 (d, $J = 5,9$ Hz, 2 H) 4,29 (t, $J = 5,9$ Hz, 1 H) 4,00 (s, 3 H)</p> <p>(47)</p>	<p>RMN de 1H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,42 (dd, $J = 2,3, 0,8$ Hz, 1 H) 7,79 (dd, $J = 9,0, 2,8$ Hz, 1 H) 7,5 (dt, $J = 2,1, 1,1$ Hz, 1 H) 7,43 - 7,49 (m, 1 H) 7,37 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 1 H) 6,70 (dd, $J = 9,0, 0,8$ Hz, 1 H) 4,68 (d, $J = 6,2$ Hz, 2 H) 4,19 (t, $J = 5,9$ Hz, 1 H) 3,11 (s, 6 H)</p> <p>(49)</p>

	C ₁₂ H ₉ ClFNO	238,0429	238,0452	1,821 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,57 (dd, J = 2,0, 1,2 Hz, 1 H) 7,98 - 8,02 (m, 1 H) 7,92 (dd, J = 11,0, 2,0 Hz, 1 H) 7,81 - 7,87 (m, 1 H) 7,46 - 7,52 (m, 2 H) 4,71 - 4,76 (m, 2 H) 4,32 (t, J = 5,9 Hz, 1 H)
	C ₁₄ H ₁₅ NO ₂	230,1176	230,1207	1,487 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) δ ppm 7,94 (s, 1 H) 7,32 - 7,45 (m, 3 H) 7,19 - 7,24 (m, 1 H) 6,69 (quin, J = 0,8 Hz, 1 H) 4,70 (d, J = 6,3 Hz, 2 H) 4,24 (t, J = 5,9 Hz, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 2,23 (d, J = 0,8 Hz, 3 H)
	C ₁₃ H ₁₂ ClINO	234,068	234,0713	1,665 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,45 - 8,48 (m, 1 H) 7,78 (dc, J = 2,4, 0,8 Hz, 1 H) 7,54 - 7,57 (m, 1 H) 7,43 (d, J = 1,6 Hz, 3 H) 4,71 (d, J = 5,9 Hz, 2 H) 4,26 (t, J = 5,9 Hz, 1 H) 2,38 (s, 3 H)
	C ₁₂ H ₁₁ NO ₂	217,0972	217,0991	1,647 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,69 (q, J = 1,2 Hz, 1 H) 8,29 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) 8,03 - 8,07 (m, 1 H) 7,90 (dt, J = 7,3, 1,8 Hz, 1 H) 7,39 - 7,48 (m, 2 H) 4,72 (d, J = 6,3 Hz, 2 H) 4,25 (t, J = 5,9 Hz, 1 H) 4,00 (s, 3 H)
	C ₁₂ H ₉ Cl ₂ NO	254,1034	254,0157	1,872 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,63 (d, J = 2,3 Hz, 1 H) 8,09 - 8,13 (m, 1 H) 7,70 - 7,75 (m, 1 H) 7,58 - 7,63 (m, 1 H) 7,41 - 7,50 (m, 2 H) 4,72 (d, J = 5,9 Hz, 2 H) 4,28 (t, J = 5,9 Hz, 1 H)

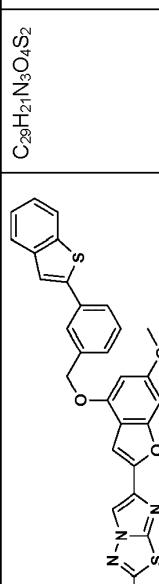
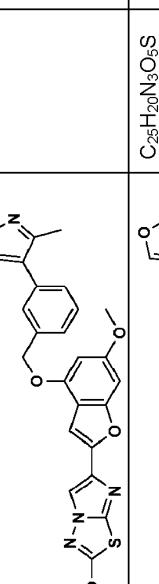
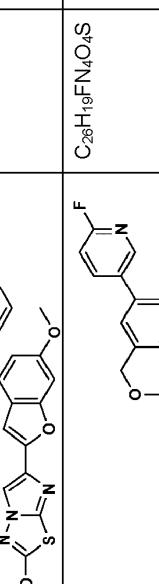
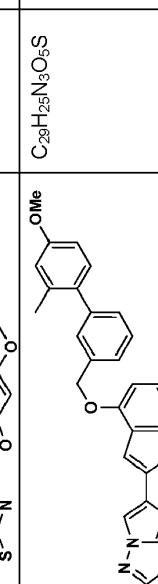
 <p>(55)</p>	C ₁₂ H ₁₀ FNClO 204,0819	204,0838 1,534 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,25 - 8,31 (m, 1 H) 7,79 - 7,83 (m, 1 H) 7,66 - 7,73 (m, 1 H) 7,60 - 7,66 (m, 1 H) 7,47 - 7,55 (m, 2 H) 7,34 - 7,38 (m, 1 H) 4,71 - 4,76 (m, 2 H) 4,32 (t, J = 5,9 Hz, 1 H)
 <p>(56)</p>	C ₁₂ H ₁₀ ClNO 220,0524	220,0545 1,6558 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,68 (dd, J = 2,7, 0,8 Hz, 1 H) 8,10 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1 H) 7,68 - 7,72 (m, 1 H) 7,57 - 7,60 (m, 1 H) 7,54 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1 H) 7,43 - 7,50 (m, 2 H) 4,73 (d, J = 6,3 Hz, 2 H) 4,29 (t, J = 5,7 Hz, 1 H)
 <p>(57)</p>	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₃ 299,1390	299,1421 1,365 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,86 (dd, J = 2,3, 1,2 Hz, 1 H) 8,17 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1 H) 7,72 - 7,77 (m, 2 H) 7,63 (dt, J = 7,0, 1,8 Hz, 1 H) 7,43 - 7,53 (m, 2 H) 4,74 (d, J = 6,3 Hz, 2 H) 4,30 (t, J = 5,9 Hz, 1 H) 3,73 (s, 4 H) 3,60 - 3,71 (m, 4 H)
<p>(58)</p>	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ 247,1077	247,1095 1,300 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,13 (d, J = 1,2 Hz, 1 H) 8,06 (d, J = 1,2 Hz, 1 H) 7,87 - 7,91 (m, 1 H) 7,73 - 7,79 (m, 1 H) 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,29 - 7,35 (m, 1 H) 5,37 (s, 2 H) 4,69 (d, J = 6,3 Hz, 2 H) 4,24 (t, J = 5,7 Hz, 1 H) 3,42 (s, 3 H)
<p>(60)</p>	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃ 286,14	230,2 [M + H] ⁺ - tBu 1,612 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,96 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1 H) 8,19 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1 H) 8,11 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1 H) 7,74 - 7,79 (m, 1 H) 7,65 (dt, J = 7,2, 1,7 Hz, 1 H) 7,45 - 7,55 (m, 2 H) 4,72 - 4,77 (m, 2 H) 4,32 (t, J = 5,9 Hz, 1 H) 1,62 (s, 9 H)

	C ₂₂ H ₂₃ NO ₃	350,18	350,2	1,784 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,62 - 8,68 (m, 1H) 8,12 - 8,18 (m, 1H) 7,97 - 8,03 (m, 1H) 7,94 (d, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H) 7,81 - 7,90 (m, 1H) 7,39 - 7,48 (m, 2H) 7,22 - 7,31 (m, 2H) 6,86 - 6,94 (m, 2H) 4,71 - 4,76 (m, 2H) 4,66 (c, J = 6,3 Hz, 1H) 4,34 - 4,44 (m, 2H) 4,26 (t, J = 5,9 Hz, 1H) 3,79 (s, 3H) 1,49 (d, J = 6,7 Hz, 3H)
(61)					

Ejemplos 4 a 61

Los siguientes Ejemplos adicionales se han preparado, aislado y caracterizado usando el método que se divulga en los Ejemplos 1 a 3 empleando el alcohol bencílico apropiado que se ha expuesto en lo que antecede en la presente memoria.

5

Ej	Estructura	Fórmula	Calc. [M + H] ⁺ <i>m/z</i>	HPLC Tiempo de Retención (min) / Método	CLEM [M + H] ⁺ <i>m/z</i>	RMN
4		C ₂₉ H ₂₁ N ₃ O ₄ S ₂	540,1055	2,688 / B	540,1046	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,34 - 8,43 (m, 1 H) 7,99 (d, J = 7,4 Hz, 1 H) 7,92 (s, 2 H) 7,83 - 7,90 (m, 1 H) 7,73 - 7,83 (m, 1 H) 7,54 (d, J = 4,3 Hz, 2 H) 7,39 (quint, J = 7,3, 7,3, 7,3, 1,4, 1,4 Hz, 2 H) 7,03 (s, 1 H) 6,80 - 6,91 (m, 1 H) 6,49 - 6,64 (m, 1 H) 5,35 (s, 2 H) 4,21 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H)
5		C ₂₉ H ₂₁ N ₃ O ₂ S ³	503,1384	2,396 / B	503,1399	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,38 (s, 1 H) 7,47 - 7,57 (m, 3 H) 7,36 (ddd, J = 5,2, 3,6, 1,8 Hz, 1 H) 6,98 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,79 - 6,88 (m, 1 H) 6,56 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,32 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 2,39 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H)
6		C ₂₅ H ₂₀ N ₃ O ₅ S	474,1118	2,411 / B	474,1113	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,38 (s, 1 H) 8,17 - 8,27 (m, 1 H) 7,70 - 7,81 (m, 2 H) 7,60 (d, J = 7,0 Hz, 1 H) 7,33 - 7,48 (m, 2 H) 6,92 - 7,04 (m, 2 H) 6,83 (s, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 5,27 (s, 2 H) 4,21 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H)
7		C ₂₆ H ₁₉ FN ₄ O ₄ S	503,1184	2,400 / B	503,1205	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,58 (d, J = 2,7 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,32 (td, J = 8,2, 2,7 Hz, 1 H) 7,81 - 7,93 (m, 1 H) 7,71 (dt, J = 6,9, 2,1 Hz, 1 H) 7,49 - 7,63 (m, 2 H) 7,31 (dd, J = 8,6, 3,5 Hz, 1 H) 7,01 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,84 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1 H) 6,57 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,33 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,80 (s, 1 H)
8		C ₂₉ H ₂₅ N ₃ O ₅ S	528,1588	2,573 / B	528,1607	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,38 (s, 1 H) 7,45 - 7,49 (m, 2 H) 7,42 (s, 1 H) 7,27 (ddd, J = 5,3, 3,5, 1,8 Hz, 1 H) 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 6,96 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,88 (d, J = 2,7 Hz, 1 H) 6,80 - 6,86 (m, 2 H) 6,55 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,31 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 2,20 (s, 3 H)

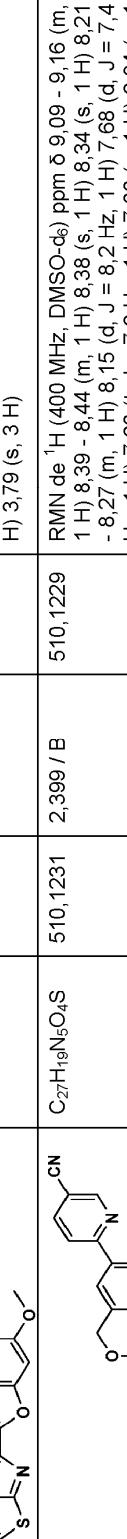
9		C ₂₅ H ₁₉ N ₃ O ₄ S ₂	490,089	2,505 / B	490,088	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 8,38 (s, 1 H) 7,89 - 7,95 (m, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,70 (dt, J = 6,5, 2,1 Hz, 1 H) 7,66 (ddd, J = 5,0, 3,0, 1,0 Hz, 1 H) 7,58 (J=5,1, 1,2 Hz, 1 H) 7,37 - 7,51 (m, 2 H) 7,00 (s, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 6,56 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 5,29 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H)
10		C ₂₅ H ₂₁ N ₅ O ₄ S	488,1387	2,344 / B	488,1388	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 8,38 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,54 (d, J = 7,4 Hz, 1 H) 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 6,55 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,25 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H)
11		C ₂₅ H ₂₀ N ₄ O ₄ S ₂	505,0999	2,411 / B	505,0996	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 8,38 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,91 (t, J = 4,5 Hz, 1 H) 7,48 (d, J = 5,1 Hz, 2 H) 7,00 (s, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 5,31 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 2,72 (s, 3 H)
12		C ₂₉ H ₂₁ N ₃ O ₄ S ₂	450,1046	2,652 / B	540,1073	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 8,38 (s, 1 H) 8,02 - 8,14 (m, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,81 - 7,86 (m, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,53 - 7,63 (m, 3 H) 7,35 - 7,48 (m, 2 H) 7,00 (s, 1 H) 6,84 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,58 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) 5,38 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H)

13		C ₂₇ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	510,1231	2,364 / B	510,1108	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) ppm 9,11 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1 H) 8,37 (dd, J=8,3, 2,4 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,01 - 8,09 (m, 2 H) 7,81 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 1 H) 7,69 - 7,76 (m, 1 H) 7,64 (t, J = 7,5, Hz, 1 H) 7,05 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,77 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1 H) 6,56 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,40 (s, 2 H) 4,26 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H)
14		C ₂₆ H ₁₈ FN ₄ O ₄ S	503,1184	2,431 / B	503,1222	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 8,67 (d, J = 3,1 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,08 (dd, J = 8,6, 4,3 Hz, 1 H) 8,02 (d, J = 7,4 Hz, 1 H) 7,84 (td, J = 8,8, 3,1 Hz, 1 H) 7,56 (td, J = 14,9, 7,4 Hz, 2 H) 7,00 (s, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 5,34 (1H)
15		C ₂₈ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	485,1278	2,149 / B	485,1338	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 9,01 - 9,10 (m, 1 H) 8,66 - 8,78 (m, 1 H) 8,42 (dd, J = 6,7, 3,9 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 7,68 - 7,8 (m, 2 H) 7,52 - 7,67 (m, 2 H) 7,01 (s, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 6,58 (s, 1 H) 5,35 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H)
16		C ₂₈ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₄ S	552,1199	2,584 / B	552,1246	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 8,38 (s, 1 H) 7,93 (d, J = 7,8 Hz, 2 H) 7,88 (s, 1 H) 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 2 H) 7,73 (d, J = 6,7 Hz, 1 H) 7,50 - 7,64 (m, 2 H) 7,00 (s, 1 H) 6,84 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,57 (d, J = 1,2 Hz, 1 H) 5,35 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H)
17		C ₂₇ H ₁₉ F ₂ N ₃ O ₄ S	520,1137	2,540 / B	520,1128	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 8,38 (s, 1 H) 7,46 - 7,69 (m, 5 H) 7,33 - 7,44 (m, 1 H) 7,15 - 7,28 (m, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 5,32 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H)

18		C ₂₈ H ₂₁ N ₃ O ₆ S	528,1224	2,538 / B	528,1232	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 8,38 (s, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,51 - 7,63 (m, 1 H) 7,46 (d, J = 3,9 Hz, 2 H) 7,26 (s, 1 H) 7,11 - 7,21 (m, 1 H) 6,95 - 7,04 (m, 2 H) 6,83 (s, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 6,06 (s, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H)
19		C ₂₇ H ₂₃ N ₅ O ₆ S	546,1442	2,395 / B	546,1466	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 8,39 (s, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,40 - 7,57 (m, 3 H) 6,99 (s, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 5,30 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H)
20		C ₂₇ H ₁₉ N ₅ O ₄ S ₂	542,0951	2,605 / B	542,0929	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 8,39 (dd, J = 1,8, 1,0 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,20 (dd, J = 9,4, 0,8 Hz, 1 H) 8,12 (dd, J = 9,2, 1,8 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,87 (dt, J = 7,0, 2,0 Hz, 1 H) 7,52 - 7,68 (m, 2 H) 7,02 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,84 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1 H) 6,59 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,37 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H)
21		C ₂₈ H ₂₁ N ₅ O ₄ S	524,1387	2,032 / B	524,1393	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm 8,78 (dd, J = 6,8, 1,0 Hz, 1 H) 8,39 - 8,45 (m, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,03 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) 7,95 (t, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,64 - 7,79 (m, 3 H) 7,45 (td, J = 7,1, 1,0 Hz, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 6,83 - 6,89 (m, 1 H) 6,58 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,39 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H)

22		C ₂₇ H ₂₀ N ₆ O ₄ S	525,1340	2,217 / B	525,1351	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,32 (s, 1 H) 8,96 - 9,05 (m, 1 H) 8,32 - 8,43 (m, 1 H) 7,79 - 8,00 (m, 3 H) 7,67 - 7,79 (m, 1 H) 7,50 - 7,65 (m, 2 H) 7,02 (s, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 6,58 (s, 1 H) 5,34 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H)
23		C ₂₈ H ₂₁ N ₅ O ₄ S	524,1387	2,069 / B	524,1411	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,32 (dd, J = 1,8, 1,0 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,26 - 8,34 (m, 2 H) 8,21 (d, J = 2,3 Hz, 1 H) 8,06 (d, J = 9,4 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 7,78 (dt, J = 6,5, 2,2 Hz, 1 H) 7,50 - 7,70 (m, 3 H) 7,01 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,85 (dd, J = 1,8, 1,0 Hz, 1 H) 6,5 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) 5,36 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H)
24		C ₂₇ H ₂₂ N ₄ O ₅ S	515,1384	2,548 / B	515,1382	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,38 (s, 1 H) 8,21 - 8,30 (m, 1 H) 8,06 (dt, J = 7,4, 1,6 Hz, 1 H) 7,79 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,48 - 7,62 (m, 3 H) 7,00 (s, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1 H) 6,58 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,36 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H)
25		C ₂₇ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	499,1435	2,138 / B	499,1456	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,46 - 8,56 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,21 (t, J = 1,6 Hz, 1 H) 8,02 (dt, J = 7,4, 1,6 Hz, 1 H) 7,89 (d, J = 8,2 Hz, 1 H) 7,71 (ddd, J = 8,2, 2,4, 0,8 Hz, 1 H) 7,45

26		C ₂₇ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	510,1231	2,285 / B	510,1244	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.79 (d, J = 4.7 Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.16 (dt, J = 8.0, 1.3 Hz, 1 H) 7.85 (dd, J = 8.0, 4.9 Hz, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.59 - 7.72 (m, 3 H) 7.03 (s, 1 H) 6.84 (s, 1 H) 6.59 (s, 1 H) 5.34 (s, 2 H) 4.21 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H)
27		C ₂₇ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	499,1435	2,058 / B	499,1453	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1 H) 7.46 - 7.68 (m, 4 H) 7.00 (s, 1 H) 6.83 (s, 1 H) 6.57 (s, 1 H) 5.34 (s, 2 H) 4.20 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 2.53 (s, 3 H)
28		C ₂₆ H ₁₉ N ₅ O ₆ S	530,1140	2,355 / B	530,1129	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.02 - 9.07 (m, 1 H) 8.53 - 8.59 (m, 1 H) 8.42 (d, J = 8.2 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 7.87 (d, J = 7.4 Hz, 1 H) 7.59 - 7.71 (m, 2 H) 7.02 (s, 1 H) 6.84 (s, 1 H) 6.58 (s, 1 H) 5.36 (s, 2 H) 4.21 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H)
29		C ₂₈ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	509,1278	2,433 / B	509,1289	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.38 (s, 1 H) 7.86 - 7.98 (m, 5 H) 7.74 (d, J = 7.0 Hz, 1 H) 7.52 - 7.63 (m, 2 H) 7.00 (s, 1 H) 6.84 (s, 1 H) 6.57 (s, 1 H) 5.34 (s, 2 H) 4.20 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H)
30		C ₂₈ H ₁₉ FN ₄ O ₄ S	527,1184	2,446 / B	527,1194	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.37 (s, 1 H) 8.00 - 8.07 (m, 1 H) 7.90 - 7.98 (m, 2 H) 7.79 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 2 H) 7.54 - 7.66 (m, 2 H) 7.01 (s, 1 H) 6.84 (s, 1 H) 6.57 (d, J = 1.6 Hz, 1 H) 5.33 (s, 2 H) 4.20 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H)

31		C ₂₈ H ₂₃ N ₃ O ₆ S	543,1380	2,534 / B	543,1380	7,72 (s, 1 H) 7,53 - 7,59 (m, 1 H) 7,42 - 7,47 (m, 2 H) 7,12 - 7,18 (m, 2 H) 6,99 (s, 1 H) 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1 H) 6,81 - 6,84 (m, 1 H) 6,55 (d, J = 1,2 Hz, 1 H) 5,30 (s, 2 H) 4,28 (s, 4 H) 4,20 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,38 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,00 (d, J = 7,4 Hz, 1 H) 7,88 (dd, J = 7,8, 3,5 Hz, 1 H) 7,73 (t, J = 9,0 Hz, 1 H) 7,49 - 7,60 (m, 2 H) 7,00 (s, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 6,57 (s, 1 H) 5,34 (s, 2 H) 4,21 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 2,53 (d, J = 2,3 Hz, 3 H)
32		C ₂₇ H ₂₁ FN ₄ O ₄ S	517,1340	2,467 / B	517,1355	8,18 (s, 1 H) 8,00 (d, J = 7,4 Hz, 1 H) 7,88 (dd, J = 7,8, 3,5 Hz, 1 H) 7,73 (t, J = 9,0 Hz, 1 H) 7,49 - 7,60 (m, 2 H) 7,00 (s, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 6,57 (s, 1 H) 5,34 (s, 2 H) 4,21 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 2,53 (d, J = 2,3 Hz, 3 H)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,38 (s, 1 H) 8,00 - 8,03 (m, 1 H) 7,82 - 7,87 (m, 1 H) 7,63 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1 H) 7,58 (t, J = 7,6 Hz, 1 H) 6,98 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,83 (dd, J=1,6, 0,8 Hz, 1 H) 6,56 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,35 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H)
33		C ₂₈ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₄ S	521,1090	2,454 / B	521,1101	8,38 (s, 1 H) 8,09 (ddd, J = 11,3, 9,0, 2,3 Hz, 1 H) 8,00 - 8,03 (m, 1 H) 7,82 - 7,87 (m, 1 H) 7,63 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1 H) 7,58 (t, J = 7,6 Hz, 1 H) 6,98 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,83 (dd, J=1,6, 0,8 Hz, 1 H) 6,56 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,35 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,64 - 8,68 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,09 (ddd, J = 11,3, 9,0, 2,3 Hz, 1 H) 8,00 - 8,03 (m, 1 H) 7,82 - 7,87 (m, 1 H) 7,63 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1 H) 7,58 (t, J = 7,6 Hz, 1 H) 6,98 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,83 (dd, J=1,6, 0,8 Hz, 1 H) 6,56 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,35 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H)
34		C ₂₇ H ₂₂ N ₄ O ₅ S	515,1384	2,482 / B	515,1386	8,38 (s, 1 H) 8,04 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,60 - 7,68 (m, 1 H) 7,48 - 7,55 (m, 2 H) 7,00 (s, 1 H) 6,93 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 6,81 - 6,85 (m, 1 H) 6,57 (d, J = 1,2 Hz, 1 H) 5,32 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,50 (d, J = 2,7 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,04 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,60 - 7,68 (m, 1 H) 7,48 - 7,55 (m, 2 H) 7,00 (s, 1 H) 6,93 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 6,81 - 6,85 (m, 1 H) 6,57 (d, J = 1,2 Hz, 1 H) 5,32 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H)
35		C ₂₇ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	510,1231	2,399 / B	510,1229	8,39 - 8,44 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,21 - 8,27 (m, 1 H) 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 1 H) 7,68 (d, J = 7,4 Hz, 1 H) 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 6,57 (s, 1 H) 5,36 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,39 - 8,44 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,21 - 8,27 (m, 1 H) 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 1 H) 7,68 (d, J = 7,4 Hz, 1 H) 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 6,57 (s, 1 H) 5,36 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H)

36		C ₂₆ H ₁₉ ClN ₄ O ₄ S	519,0888	2,529 / B	519,0887	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,70 - 8,75 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,22 - 8,26 (m, 1 H) 8,00 - 8,08 (m, 3 H) 7,58 - 7,64 (m, 1 H) 7,55 (t, J = 7,7 Hz, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 6,81 - 6,85 (m, 1 H) 6,56 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) 5,35 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H)
37		C ₂₈ H ₂₅ N ₅ O ₅ S	544,1649	2,511 / B	544,1651	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,95 (s, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,67 - 7,76 (m, 1 H) 7,51 - 7,61 (m, 2 H) 7,02 (s, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 6,54 - 6,61 (m, 1 H) 5,32 (s, 2 H) 4,32 (t, J = 6,7 Hz, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 1,78 (sxt, J = 7,0 Hz, 2 H) 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3 H)
38		C ₂₇ H ₂₁ FN ₄ O ₄ S	517,134	2,453 / B	517,1355	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,37 (s, 2 H) 8,19 (d, J = 9,8 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,66 - 7,73 (m, 1 H) 7,50 - 7,60 (m, 2 H) 7,01 (s, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 6,54 - 6,59 (m, 1 H) 5,32 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 2,32 (s, 3 H)
39		C ₂₇ H ₂₁ FN ₄ O ₄ S	517,134	2,413 / B	517,1358	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,37 (s, 1 H) 8,03 (dd, J = 10,4, 7,6 Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,50 - 7,61 (m, 3 H) 7,34 (d, J = 7,4 Hz, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 6,57 (s, 1 H) 5,32 (s, 2 H) 4,21 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 2,48 (s, 3 H)
40		C ₂₇ H ₂₂ N ₄ O ₅ S	515,1384	2,245 / B	515,1412	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,36 - 8,41 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H) 7,92 - 8,01 (m, 2 H) 7,46 - 7,55 (m, 3 H) 6,99 (s, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 5,33 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H)

41		C ₂₆ H ₂₀ N ₄ O ₆ S	517,1176	2,233 / B	517,1206	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,38 (s, 1 H) 8,36 - 8,37 (m, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,63 (dt, J = 6,4, 2,1 Hz, 1 H) 7,5 (d, J = 1,2 Hz, 1 H) 7,41 - 7,50 (m, 3 H) 7,01 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,84 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1 H) 6,56 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,27 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H)
42		C ₂₆ H ₁₈ N ₆ O ₄ S	511,1183	2,380 / B	511,1215	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,52 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) 9,29 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) 8,34 - 8,45 (m, 2 H) 8,23 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,65 (t, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 6,84 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,57 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) 5,38 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H)
43		C ₂₇ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₄ S	553,1152	2,500 / B	553,1183	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,07 (dd, J = 1,6, 0,8 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,29 - 8,35 (m, 2 H) 8,27 (m, 1 H) 8,14 (dt, J = 7,8, 1,6 Hz, 1 H) 7,68 (dt, J = 7,5, 1,5 Hz, 1 H) 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,01 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,84 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1 H) 6,57 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,37 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H)
44		C ₂₆ H ₁₉ FN ₄ O ₄ S	503,1184	2,371 / B	503,1214	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,55 - 8,59 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,07 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) 7,82 - 7,92 (m, 2 H) 7,63 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1 H) 7,58 (t, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,47 - 7,54 (m, 1 H) 6,98 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,83 (d, J = 2,0, 0,8 Hz, 1 H) 6,57 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,36 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H)
45		C ₂₆ H ₁₉ FN ₄ O ₄ S	503,1184	2,358 / B	503,1258	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,38 (s, 1 H) 8,24 - 8,28 (m, 1 H) 8,11 - 8,19 (m, 1 H) 7,77 (d, J = 1,2 Hz, 1 H) 7,54 - 7,63 (m, 3 H) 7,50 (ddd, J = 7,3, 5,0, 2,2 Hz, 1 H) 6,99 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,84 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1 H) 6,57 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,33 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H)

46		C ₂₇ H ₁₉ N ₅ O ₅ S	510,1231	2,288 /	510,1248	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.95 (s, 1 H) 8.85 (d, J = 5,1 Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.01 (d, J = 5,1 Hz, 1 H) 7.82 - 7.86 (m, 1 H) 7.61 - 7.72 (m, 3 H) 7.03 (s, 1 H) 6.82 - 6.86 (m, 1 H) 6.59 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) 5.34 (s, 2 H) 4.20 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H)
47		C ₂₆ H ₂₁ N ₅ O ₅ S	516,1336	2,361 / B	516,1367	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.96 (s, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.69 - 7.74 (m, 1 H) 7.52 - 7.59 (m, 2 H) 7.02 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6.84 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1 H) 6.57 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) 5.32 (s, 2 H) 4.20 (s, 3 H) 3.98 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H)
48		C ₂₄ H ₁₈ N ₄ O ₄ S ²	491,0842	2,363 / B	491,0867	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.40 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 7.76 - 7.82 (m, 1 H) 7.48 - 7.54 (m, 2 H) 7.01 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6.84 (dd, J = 1,8, 1,0 Hz, 1 H) 6.57 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5.30 (s, 2 H) 4.20 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H)
49		C ₂₈ H ₂₅ N ₅ O ₄ S	528,1700	2,094 / B	528,1727	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.38 (s, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.13 (s a, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.61 - 7.68 (m, 1 H) 7.51 (d, J = 5,5 Hz, 2 H) 7.08 (s a, 1 H) 7.00 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6.84 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1 H) 6.56 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5.32 (s, 2 H) 4.20 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 3.17 (s, 6 H)

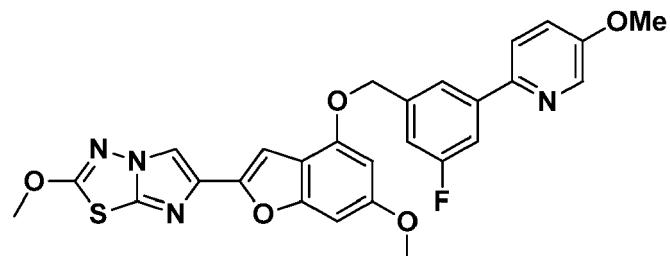
50		C ₂₈ H ₁₈ ClFN ₄ O ₄ S	537,0794	2,534 / B	537,0818	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,66 (dd, J = 2,2, 1,4 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,23 (dd, J = 11,2, 2,2 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 1,2 Hz, 1 H) 7,88 (dc, J = 7,7, 1,6 Hz, 1 H) 7,65 (dt, J = 7,5, 1,5 Hz, 1 H) 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,98 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,83 (dd, J = 1,8, 1,0 Hz, 1 H) 6,56 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) 5,36 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H)
51		C ₂₈ H ₂₄ N ₄ O ₅ S	529,157	2,419 / B	529,154	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,37 (s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 7,46 - 7,55 (m, 3 H) 7,33 (dt, J = 6,7, 1,9 Hz, 1 H) 6,97 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,83 (dd, J = 1,8, 1,0 Hz, 1 H) 6,78 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,56 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,32 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 2,20 (d, J = 0,8 Hz, 3 H)
52		C ₂₇ H ₂₁ ClN ₄ O ₄ S	533,1045	2,434 / B	533,1073	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,52 - 8,55 (m, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 7,90 - 7,94 (m, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,58 (cd, J = 4,2, 1,5 Hz, 1 H) 7,50 - 7,54 (m, 2 H) 6,97 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,83 (dd, J = 1,8, 1,0 Hz, 1 H) 6,56 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,33 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 2,33 (s, 3 H)
53		C ₂₆ H ₂₁ N ₅ O ₅ S	516,1336	2,449 / BS	516,1359	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,83 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) 8,41 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,16 - 8,19 (m, 1 H) 8,00 (dt, J = 7,1, 1,9 Hz, 1 H) 7,51 - 7,60 (m, 2 H) 7,00 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,83 (dd, J = 1,8, 1,0 Hz, 1 H) 6,56 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,34 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,97 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H)
76						

54	<chem>C26H18Cl2N4O4S</chem>	553,0449	2,526 / B	553,052	δ ppm 8,38 (s, 1 H) 8,33 (d, J = 5,1 Hz, 1 H) 8,01 (t, J = 1,6 Hz, 1 H) 7,85 (dt, J = 7,8, 1,6 Hz, 1 H) 7,73 (dt, J = 5,2, 1,7 Hz, 1 H) 7,63 - 7,69 (m, 1 H) 7,54 - 7,63 (m, 2 H) 7,01 (s, 1 H) 6,82 - 6,86 (m, 1 H) 6,57 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,34 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H)	RMN de 1 H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,38 (s, 1 H) 8,33 (d, J = 5,1 Hz, 1 H) 8,01 (t, J = 1,6 Hz, 1 H) 7,85 (dt, J = 7,8, 1,6 Hz, 1 H) 7,73 (dt, J = 5,2, 1,7 Hz, 1 H) 7,63 - 7,69 (m, 1 H) 7,54 - 7,63 (m, 2 H) 7,01 (s, 1 H) 6,82 - 6,86 (m, 1 H) 6,57 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,34 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H)
55	<chem>C26H19FN4O4S</chem>	503,1184	2,375 / B	503,121		
56	<chem>C26H19ClN4O4S</chem>	519,0888	2,415 / B	519,0913		
57	<chem>C31H27N5O6S</chem>	598,1775	2,267 / B	598,1884		

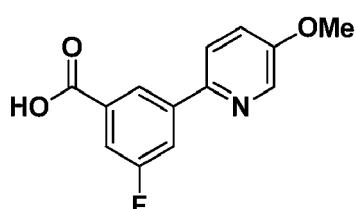
58		C ₂₇ H ₂₃ N ₅ O ₆ S	546,1442	2,305 / B	546,1478	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,38 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,22 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,81 - 7,87 (m, 1 H) 7,46 - 7,53 (m, 2 H) 6,99 (s, 1 H) 6,81 - 6,85 (m, 1 H) 6,55 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,30 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 3,35 (s, 3 H)
59		C ₃₀ H ₂₇ N ₅ O ₅ S	570,1806		570,1861	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,49 (d, J = 2,3 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 7,90 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1 H) 7,73 - 7,78 (m, 1 H) 7,61 (dt, J = 7,2, 1,7 Hz, 1 H) 7,41 - 7,51 (m, 2 H) 6,98 - 7,01 (m, 1 H) 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) 6,83 (dd, J = 1,8, 1,0 Hz, 1 H) 6,56 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,30 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 3,68 - 3,75 (m, 4 H) 3,46 - 3,54 (m, 4 H)
60		C ₃₁ H ₂₈ N ₄ O ₆ S	585,1802	2,510 / B	585,1849	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,01 - 9,07 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,28 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1 H) 8,05 - 8,10 (m, 1 H) 7,91 - 7,97 (m, 1 H) 7,79 (dt, J = 7,2, 1,9 Hz, 1 H) 7,56 - 7,66 (m, 2 H) 6,99 - 7,03 (m, 1 H) 6,84 (dd, J = 1,8, 1,0 Hz, 1 H) 6,58 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) 5,35 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 1,58 (s, 9 H)
61		C ₃₆ H ₃₂ N ₄ O ₆ S	649,2115	2,413 / B	649,2145	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,65 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,25 (t, J = 2,0 Hz, 1 H) 8,06 (dt, J = 7,7, 1,6 Hz, 1 H) 8,00 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1 H) 7,87 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H) 7,51 - 7,61 (m, 2 H) 7,21 - 7,26 (m, 2 H) 7,00 (q, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,87 - 6,92 (m, 2 H) 6,83 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1 H) 6,57 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,35 (s, 2 H) 4,64 (c, J = 6,3 Hz, 1 H) 4,32 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3 H)

Ejemplo 62

6-(4-((3-Fluoro-5-(5-metoxipiridin-2-il)bencil)oxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoximidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

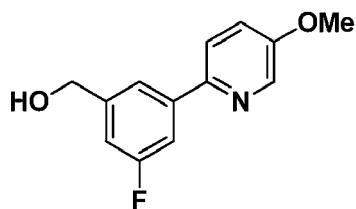


62A. Ácido 3-fluoro-5-(5-metoxipiridin-2-il)benzoico



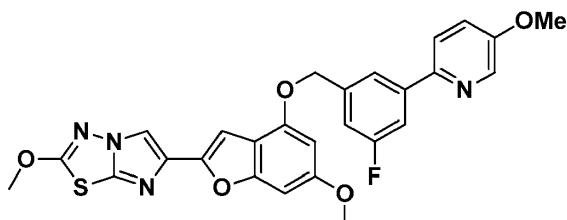
15 En un vial de 4 ml, se añadieron acetato de paladio (4,9 mg, 0,022 mmol), trifenilfosfina (12,1 mg, 0,046 mmol), solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (0,96 ml, 1,920 mmol) y agua (0,3 ml, 16,65 mmol) de forma sucesiva a una mezcla de 2-bromo-5-metoxipiridina (0,1 ml, 0,814 mmol) y ácido 3-carboxi-5-fluorofenilborónico (148 mg, 0,805 mmol) en 1-propanol (1,5 ml, 19,97 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 95 °C durante una noche. La mezcla se inactivó con HCl 1 N y el producto se extrajo tres veces con AcOEt. La fase acuosa se neutralizó a pH 7 con NaOH al 10 % y se extrajo dos veces con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua, una vez con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anh. y se concentraron. El sólido de color blanco en suspensión en fase acuosa se filtró y los dos productos se mezclaron entre sí para dar el material del título en forma de un sólido de color blanco que se usó tal cual. LC (Método B): 1,747 min. RMN de ¹H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,54 - 8,58 (m, 1 H) 8,41 (dd, J = 3,1, 0,8 Hz, 1 H) 8,07 (ddd, J = 10,3, 2,7, 1,7 Hz, 1 H) 8,03 (dd, J = 9,0, 0,8 Hz, 1 H) 7,69 (ddd, J = 9,0, 2,6, 1,4 Hz, 1 H) 7,50 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1 H) 3,96 (s, 3 H).

62B. (3-Fluoro-5-(5-metoxipiridin-2-il)fenil)metanol



30 A 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro de litio y aluminio (115 mg, 3,03 mmol) en porciones a lo largo de 10 min. a ácido 3-fluoro-5-(5-metoxipiridin-2-il)benzoico (el Ejemplo 62A, 150 mg, 0,607 mmol) en THF (6 ml, 73,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua (1,5 ml) y se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente. Esta se filtró sobre CELITE®, se lavó con AcOEt y se concentró. El residuo se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna REDISEP ® Gold de 24 g (Hex / EtOAc). El producto en bruto se adsorbió sobre SiO₂. Las fracciones se recogieron y se concentraron para dar el material del título en forma de un aceite de color amarillo (96 mg, 96 %). LC (Método B): 1,346 min. MS (ESI) calc. para C₁₃H₁₃FNO₂ [M + H]⁺ m/z 234,0925, encontrado 234,0962. RMN de ¹H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,35 - 8,39 (m, 1 H) 7,91 (dd, J = 8,6, 0,8 Hz, 1 H) 7,85 - 7,89 (m, 1 H) 7,63 - 7,70 (m, 1 H) 7,45 (dd, J = 8,6, 3,1 Hz, 1 H) 7,10 - 7,16 (m, 1 H) 4,73 (d, J = 5,9 Hz, 2 H) 4,40 (t, J = 5,9 Hz, 1 H) 3,94 (s, 3 H).

Ejemplo 62. 6-((4-((3-Fluoro-5-(5-metoxipiridin-2-il)bencil)oxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoximidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



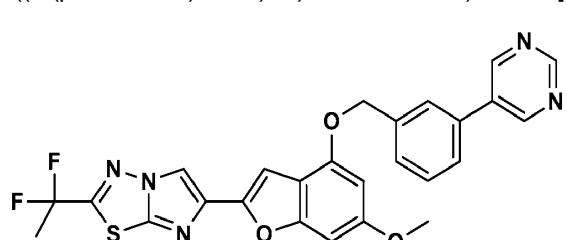
En un matraz de fondo redondo de 10 ml, una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoximidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (el Ejemplo 1G, 51 mg, 0,161 mmol), (3-fluoro-5-(5-metoxipiridin-2-il)fenil)metanol (el Ejemplo 62B, 96 mg, 0,412 mmol) y trifenilfosfina (106 mg, 0,404 mmol) se secó a alto vacío durante 10 min. Se añadió THF (1,5 ml) y la mezcla se sonicó durante 15 min. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,08 ml, 0,411 mmol) en THF (1,0 ml) en porciones a lo largo de 15 min. y la solución de color amarillo se sonicó 30 min. y se agitó 1 h 30 a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó en CH_2Cl_2 , se lavó una vez con NaHCO_3 sat., una vez con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh. y se concentró. El residuo se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 12 g (CH_2Cl_2 / EtOAc). El producto en bruto se adsorbió sobre SiO_2 . Las fracciones se concentraron, se trituraron una vez en ACN y se liofilizaron en ACN / agua para dar el material del título en forma de un sólido de color castaño claro (58 mg, 68 %). LC (Método B): 2,376 min. MS (ESI) calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z 533,1328, encontrado 533,1318. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,40 (d, $J = 3,1$ Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,04 (t, $J = 1,6$ Hz, 1 H) 8,01 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H) 7,77 - 7,83 (m, 1 H) 7,51 (dd, $J = 8,9, 3,0$ Hz, 1 H) 7,32 - 7,38 (m, 1 H) 7,02 - 7,05 (m, 1 H) 6,83 - 6,87 (m, 1 H) 6,55 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H) 5,35 (s, 2 H) 4,21 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H).

Los siguientes alcoholes bencílicos se prepararon de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 62A y 62B usando ácido 3-carboxi-5-fluorofenilborónico o ácido (3-fluoro-5-(metoxicarbonil)fenil)borónico y los correspondientes bromuros.

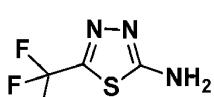
Estructura (Empleada en la preparación del compuesto tal como se indica)	Fórmula	Calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z	CLEM $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z	HPLC Tiempo de Retención (min) / Método	RMN
	$\text{C}_{12}\text{H}_{8}\text{F}_3\text{NO}$	240,06	240,0	1,760 / B	RMN de ^1H (400 MHz, acetona): δ ppm 8,56 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H) 7,74 - 7,82 (m, 2 H) 7,53 - 7,59 (m, 1 H) 7,22 - 7,28 (m, 1 H) 4,76 (d, $J = 5,9$ Hz, 2 H) 4,48 (t, $J = 5,9$ Hz, 1 H)

Ejemplo 63

2-(1,1-Difluoroethyl)-6-(6-metoxi-4-((3-(pirimidin-5-il)bencil)oxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

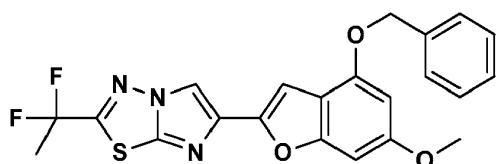


63A. 5-(1,1-Difluoroethyl)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



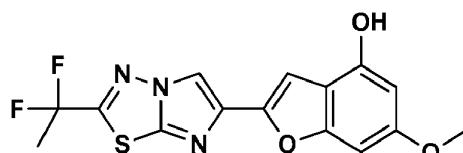
Método General: se usó una modificación de un procedimiento de la literatura (véase He, J. et al., *Chinese Chemical Letters*, 19: 1281 (2008)). Por lo tanto, a una suspensión enfriada con hielo de tiosemicarbazida (4,97 g, 54,5 mmol) en dioxano (45 ml) se añadió lentamente una solución del ácido 2,2-difluoropropanoico (4,50 g, 40,9 mmol) en dioxano (5 ml). A la pasta espesa de color blanco apagado resultante se añadió POCl_3 (4,99 ml, 54,5 mmol) gota a gota y a continuación el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El recipiente se selló a continuación y la mezcla se calentó a 90 - 95 °C (temperatura del baño de aceite) durante 5 h. La mezcla turbia resultante se concentró a presión reducida y el concentrado se vertió en agua enfriada con hielo (150 ml). Esta mezcla se basificó a aprox. pH 9 usando NaOH acuoso al 40 % y la suspensión resultante se filtró y el residuo se lavó con agua, a continuación con éter y por último con hexanos. El residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título (4,31 g, 64 %) en forma de un sólido de color blanco que se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método A): 1,045 min. CLEM: Anál. calc. para $\text{C}_4\text{H}_5\text{F}_2\text{N}_3\text{S}$: 165,02; hallado: 166,04 ($\text{M}+1$)⁺. RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,69 (s, 2 H), 2,06 (t, J = 19,0 Hz, 3 H).

63B. 6-(4-(Benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-(1,1-difluoroethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



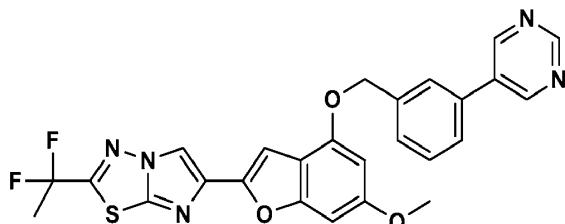
La reacción se repartió en dos viales de 20 ml. 1-(4-(Benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-bromoetanona (el Ejemplo 1D, 775 mg, 2,065 mmol) y 5-(1,1-difluoroethyl)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (el Ejemplo 63A, 450 mg, 2,72 mmol) se suspendieron en 2-propanol (24 ml, 312 mmol) y se calentaron a 80 °C durante 17 h. Después de 5 min, la solución se volvió homogénea y un precipitado se encontró presente después de la agitación durante una noche. Las mezclas enfriadas se transfirieron a continuación a dos viales de 20 ml para microondas y a continuación se calentaron durante 30 min a 150 °C. Las mezclas se combinaron, se diluyeron en CH_2Cl_2 (200 ml) y se lavaron una vez con NaHCO_3 sat., una vez con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anh. y se concentraron. El residuo se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna REDISEP ® Gold de 24 g (CH_2Cl_2 / EtOAc). El sólido de color naranja que se obtuvo se trituró dos veces en MeOH para dar el material del título (539 mg, 59 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC (Método B): 2,457 min. MS (ESI) calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M}+1$]⁺ m/z 442,1031, encontrado 442,1064. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8,72 (s, 1 H) 7,48 - 7,56 (m, 2 H) 7,42 (tt, J = 7,4, 1,6 Hz, 2 H) 7,35 (tt, J = 7,4, 1,8 Hz, 1 H) 7,12 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,85 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1 H) 6,55 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,27 (s, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 2,24 (t, J = 19,4 Hz, 3 H).

63C. 2-(2-(1,1-Difluoroethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-ol



Una mezcla de 6-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-(1,1-difluoroethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (el Ejemplo 63B, 0,534 g, 1,210 mmol) y pentametilbenceno (1,264 g, 8,53 mmol) en diclorometano (80 ml, 1243 mmol) se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno y a continuación se trató inmediatamente (para evitar la cristalización) con tricloruro de boro 1,0 M en diclorometano (3,2 ml, 3,20 mmol) añadido gota a gota a lo largo de 3 min. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió tricloruro de boro (1,0 M en DCM, 1,0 ml, 1,00 mmol) de nuevo y la mezcla se agitó durante 1,5 h adicional. La mezcla de reacción se inactivó a continuación mediante la adición de una solución de bicarbonato de sodio (2,4 g) en agua (40 ml) añadida en una porción. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido resultante se filtró, se lavó de forma sucesiva con agua (20 ml) y diclorometano (20 ml). La torta de filtro se empapó con etanol anh. y se aspiró a sequedad. El sólido de color blanco que se obtuvo se secó al vacío sobre P_2O_5 a lo largo del fin de semana para dar el material del título (312 mg, 73 %). LC (Método B): 2,134 min. MS (ESI) calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M}+1$]⁺ m/z 352,0562, encontrado 352,0579. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10,09 (s, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 6,68 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1 H) 6,27 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 2,24 (t, J = 19,4 Hz, 3 H).

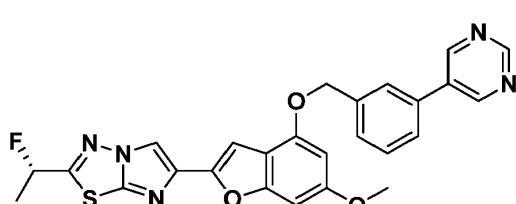
Ejemplo 63. 2-(1,1-Difluoroethyl)-6-(6-metoxi-4-((3-(pirimidin-5-il)bencil)oxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



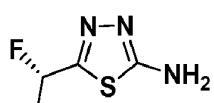
5 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se añadió benceno a 2-(2-(1,1-difluoroethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-
10 il)-6-metoxibenzofuran-4-ol (el Ejemplo 63C, 26 mg, 0,074 mmol) y la mezcla se sonicó 30 s y se concentró al vacío
15 para retirar las trazas de agua en el material de partida. Se añadieron trifenilfosfina (49 mg, 0,187 mmol) y (3-(pirimidin-5-il)fenil)metanol (43 mg, 0,231 mmol) y la mezcla se secó a alto vacío durante 10 min. Se añadió THF (1,2
ml) y la mezcla se sonicó durante 5 min. Se añadió diisopropilazodicarboxilato (0,035 ml, 0,180 mmol) en THF (0,8
ml) gota a gota durante 5 min. y la solución de color amarillo se agitó a lo largo del fin de semana a temperatura
ambiente. La mezcla de reacción se diluyó en CH₂Cl₂, se lavó una vez con NaHCO₃ sat., una vez con salmuera, se
secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró. El residuo se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna
15 REDISEP® Gold de 12 g (CH₂Cl₂ / EtOAc). El producto en bruto se adsorbió sobre SiO₂. Las fracciones se
recogieron, se concentraron al vacío y se liofilizaron en ACN / agua para dar el material del título en forma de un
sólido de color blanco. LC (Método B): 2,426 min. MS (ESI) calc. para C₂₆H₂₀F₂N₅O₃S [M + H]⁺ m/z 520,1249,
encontrado 520,1248. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9,21 (s, 1 H) 9,18 (s, 2 H) 8,71 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H)
7,81 (d, J = 7,0 Hz, 1 H) 7,51 - 7,71 (m, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 6,80 - 6,93 (m, 1 H) 6,60 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) 5,35 (s, 2 H)
3,81 (s, 3 H) 2,23 (t, J = 19,4 Hz, 3 H).

20 Ejemplo 64

(S)-2-(1-Fluoroethyl)-6-(6-metoxi-4-((3-(pirimidin-5-il)bencil)oxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

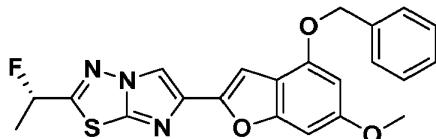


25 64A. (S)-5-(1-Fluoroethyl)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



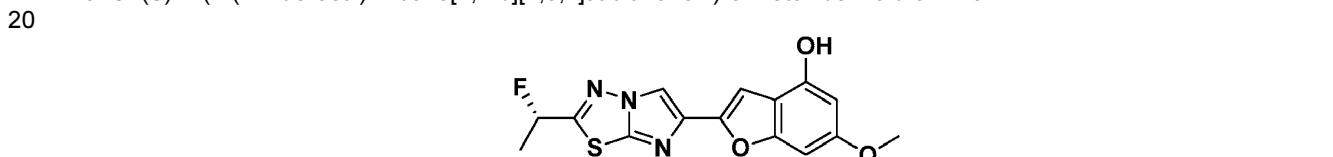
30 Un vaso de presión sellable de 350 ml se cargó con tiosemicarbazida (11,17 g, 122,5 mmol) y dioxano seco (100 ml), y la mezcla se enfrió a 0 °C en una atmósfera de N₂. A esta mezcla con agitación rápida se añadió lentamente una solución de ácido (S)-2-fluoropropanoico (9,40 g, 102,1 mmol, de Fritz-Langhals, E., *Tetrahedron Asymmetry*, 981 (1994)) en dioxano (10 ml). A la mezcla resultante se añadió POCl₃ (11,22 ml, 122,5 mmol) gota a gota, a continuación el baño de enfriamiento se retiró y la pasta espesa de color blanco se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El recipiente se selló a continuación y la mezcla se calentó a 90 - 95 °C (temperatura del baño de aceite) durante 5 h. La mezcla enfriada se agitó a temperatura ambiente durante 14 h (Nota: esto fue solo por razones de conveniencia y es opcional) y a continuación el sobrenadante (mezcla de dos fases) se decantó y se concentró a presión reducida. La fase inferior se vertió lentamente en agua enfriada con hielo (250 ml) y a continuación también se añadió el concentrado. Esta mezcla se agitó rápidamente hasta que la misma fue esencialmente una solución homogénea (turbia), y a continuación esta se basificó a pH 9 - 9,5 usando NaOH acuoso al 40 %. La suspensión resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con agua (Nota: la LC de este sólido de color castaño claro mostró que el mismo contenía solo una traza del producto deseado, por lo tanto no se sometió a investigación adicional). El filtrado combinado a continuación se extrajo con EtOAc (x 3) y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar un sólido de color crema (10,58 g, 70 %) que era el producto esencialmente puro de acuerdo con LC y CLEM. Este material se usó tal cual sin purificación adicional. Una muestra analítica se purificó por cromatografía ultrarrápida [Isco / 0 - 20 % de (MeOH-NH₄OH, 9:1) - DCM] para dar un sólido de color blanco. LC (Método B): 0,608 min. MS (ESI) calc. para C₄H₆FN₃S m/z: 147,03; hallado: 148,05 [M + H]⁺. RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,38 (s, 2 H), 5,82 (dc, J = 6,4, 48,0 Hz, 1 H), 1,65 (dd, J = 6,4, 24,0 Hz, 3 H). LC quiral: S:R = 95:5.

64B. (S)-6-(4-(Benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-(1-fluoroethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



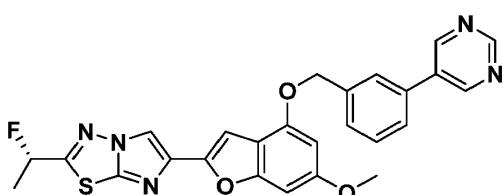
5 En un vial de 20 ml, 1-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-bromoetanona (el Ejemplo 1D, 407 mg, 1,085 mmol)
y (S)-5-(1-fluoroethyl)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (202 mg, 1,373 mmol) se suspendieron en 2-propanol (10 ml, 130 mmol)
y se calentaron a 80 °C durante 18 h. Después de 5 min, la soluciòn se volvió homogénea. Un precipitado se
encontró presente despues de la agitación durante una noche. Las mezclas enfriadas se transfirieron en viales de 20
ml para microondas y a continuación se calentaron 30 min a 150 °C. Las mezclas se combinaron, se diluyeron en
10 CH₂Cl₂ (200 ml) y se lavaron una vez con NaHCO₃ sat., una vez con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anh. y se
concentraron. El residuo se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna REDISEP ® Gold de 40 g (CH₂Cl₂ /
EtOAc). El producto en bruto se adsorbió sobre SiO₂. Las fracciones se recogieron y el sólido de color naranja que
se obtuvo se trituró dos veces en ACN para dar el material del título, un sólido de color amarillo claro. LC (Método
15 B): 2,403 min. MS (ESI) calc. para C₂₂H₁₉FN₃O₃S [M + H]⁺ m/z: 424,1126; hallado: 424,1146. RMN de ¹H (400 MHz,
DMSO-d₆) δ ppm 8,61 (s, 1 H) 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 2 H) 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 2 H) 7,35 (t, J = 7,0 Hz, 1 H) 7,08 (s, 1 H)
6,83 - 6,85 (m, 1 H) 6,54 (d, J = 1,2 Hz, 1 H) 6,16 (dc, J = 47,1, 6,4 Hz, 1 H) 5,26 (s, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 1,79 (dd, J =
24,5, 6,8 Hz, 3 H).

64C. (S)-2-(2-(1-Fluoroethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-ol



Una mezcla de (S)-6-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-(1-fluoroethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (el Ejemplo
25 64B, 0,152 g, 0,359 mmol) y pentametilbenceno (0,374 g, 2,52 mmol) en diclorometano (24 ml, 373 mmol) se enfrió
a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno y a continuación se trató inmediatamente (para evitar la cristalización) con
tricloruro de boro 1,0 M en diclorometano (1 ml, 1,000 mmol) añadido gota a gota a lo largo de 3 min. La mezcla
resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución de
bicarbonato de sodio (0,71 g) en agua (12 ml) añadida en una porción. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla
resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido formado se filtró, se lavó de forma sucesiva con
30 agua (8 ml) y diclorometano (8 ml). La torta de filtro se empapó con etanol anh. y se secó por aspiración. El sólido de
color blanco que se obtuvo se secó al vacío sobre P₂O₅ durante 36 h. LC (Método B): 2,038 min. MS (ESI) calc. para
C₁₅H₁₃FN₃O₃S [M + H]⁺ m/z: 334,0656; hallado: 334,0680. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,06 (s, 1 H)
8,56 (s, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 6,67 (s, 1 H) 6,26 - 6,28 (m, 1 H) 6,16 (dc, J = 46,9, 6,4 Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 1,80 (dd, J =
24,7, 6,3 Hz, 3 H).

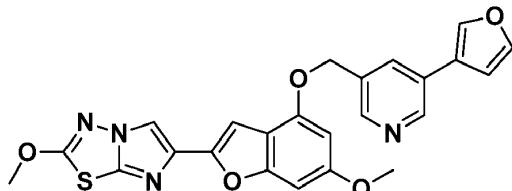
35 Ejemplo 64. (S)-2-(1-Fluoroethyl)-6-(6-metoxy-4-((3-(pirimidin-5-il)bencil)oxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-
b][1,3,4]tiadiazol



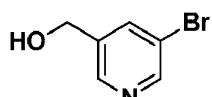
40 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se añadió benceno a (S)-2-(2-(1-fluoroethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-
il)-6-metoxibenzofuran-4-ol (el Ejemplo 64C, 17 mg, 0,051 mmol) y la mezcla se sonicó durante 30 s y se concentró
al vacío para retirar las trazas de agua en el material de partida. Se añadieron trifenilfosfina (30 mg, 0,114 mmol) y
45 (3-(pirimidin-5-il)fenil)metanol (33 mg, 0,177 mmol) y la mezcla se secó a alto vacío durante 10 min. Se añadió THF
(1,0 ml) y la mezcla se agitó hasta la disolución completa. Se añadió diisopropilazodicarboxilato (0,025 ml, 0,129
mmol) en THF (0,5 ml) gota a gota a lo largo de 5 min. y la solución de color amarillo se agitó durante una noche a
temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó en CH₂Cl₂, se lavó una vez con NaHCO₃ sat., una vez con
50 salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró. El residuo se purificó sobre un aparato ISCO usando una
columna REDISEP® Gold de 12 g (CH₂Cl₂ / EtOAc). El producto en bruto se adsorbió sobre SiO₂ y las fracciones se
recogieron, se concentraron al vacío, se trituraron una vez con ACN y se liofilizaron en ACN / agua para dar el
material del título en forma de un sólido de color amarillo claro. LC (Método B): 2,331 min. MS (ESI) calc. para
C₂₆H₂₁FN₅O₃S [M + H]⁺ m/z: 502,1344; hallado: 502,1353.

Ejemplo 65

6-(4-((5-(Furan-3-il)piridin-3-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

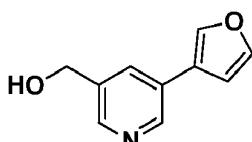


65A. (5-Bromopiridin-3-il)metanol



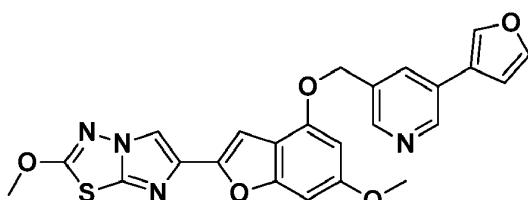
A una solución fría de 5-bromonicotinato de etilo (1,003 g, 4,36 mmol) en metanol (15 ml, 371 mmol) se añadió borohidruro de sodio (0,652 g, 17,23 mmol) en porciones a lo largo de 10 min. La reacción se agitó durante 30 min. a 0 °C. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anh. y se concentraron. El residuo se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna SILICYCLE® de 80 g (Hex / EtOAc) y dio el material del título (0,477 g, 54 %) en forma de un aceite transparente. LC (Método B): 0,756 min. MS (ESI) calc. para C₆H₇BrNO [M + H]⁺ m/z: 187,97; hallado: 190,0, 191,0. RMN de ¹H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,50 - 8,58 (m, 2 H) 7,93 - 7,98 (m, 1 H) 4,67 - 4,74 (m, 2 H) 4,48 - 4,56 (m, 1 H).

65B. (5-(Furan-3-il)piridin-3-il)metanol



En un vial de 2 ml, acetato de paladio (5,5 mg, 0,024 mmol), trifenilfosfina (13,2 mg, 0,050 mmol), solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (0,63 ml, 1,260 mmol) y agua (0,35 ml, 19,43 mmol) se añadieron de forma sucesiva a una mezcla de ácido furan-3-ilborónico (el Ejemplo 65A, 112 mg, 1,001 mmol) y (5-bromopiridin-3-il)metanol (170 mg, 0,904 mmol) en 1-propanol (1,75 ml, 23,30 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 95 °C durante 30 min. y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se inactivó con agua y el producto se extrajo tres veces con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con NaHCO₃ sat., una vez con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anh. y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando una columna REDISEP ® Gold de 24 g (Hex / EtOAc). El material del título se obtuvo (149 mg, 94 %) después de la concentración de las fracciones en forma de un aceite de color amarillo claro. LC (Método B): 0,702 min. MS (ESI) calc. para C₁₀H₁₀NO₂ [M + H]⁺ m/z: 176,07; hallado: 176,2. RMN de ¹H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,73 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 8,46 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 8,11 - 8,17 (m, 1 H) 7,90 - 7,95 (m, 1 H) 7,67 - 7,72 (m, 1 H) 6,97 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1 H) 4,71 (d, J = 6,3 Hz, 2 H) 4,38 (t, J = 5,7 Hz, 1 H).

35 Ejemplo 65. 6-(4-((5-(Furan-3-il)piridin-3-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

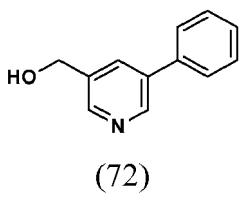
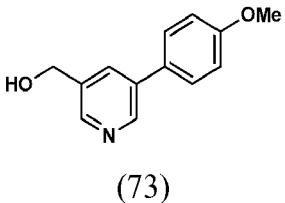
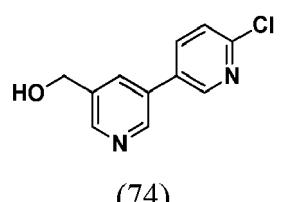
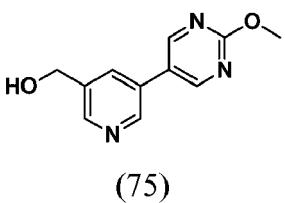
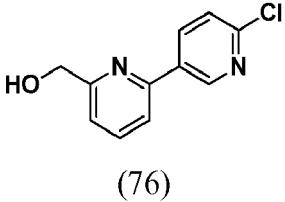


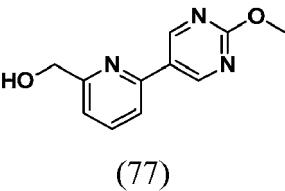
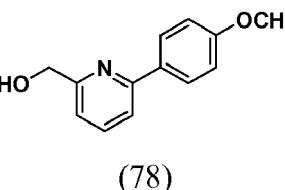
40 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (el Ejemplo 1G, 45 mg, 0,142 mmol) y trifenilfosfina (100 mg, 0,381 mmol) se secó a alto vacío durante 10 min. Se añadió THF (1,0 ml) y la mezcla se sonicó durante 10 min. Una mezcla de (5-(furan-3-il)piridin-3-il)metanol (el Ejemplo 65B, 61 mg, 0,348 mmol) y azodicarbonilato de diisopropilo (0,08 ml, 0,411 mmol) en THF (1,5 ml) se añadió en porciones a lo largo de 10 min. y la solución de color amarillo se sonicó durante 20 min. y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó en CH₂Cl₂, se lavó una vez con NaHCO₃ sat., una vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró. El residuo se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 12 g (CH₂Cl₂ / EtOAc). Las fracciones se concentraron, se trituraron dos veces en ACN

para dar un sólido de color castaño claro impuro. El residuo se purificó una segunda vez sobre un aparato ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 12 g (CH_2Cl_2 / EtOAc). Las fracciones se concentraron, se trituraron en ACN y se liofilizaron en ACN / agua para dar el material del título (12 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método B): 2,096 min. MS (ESI) calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺ m/z : 475,1071; hallado: 475,1224.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,88 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H) 8,61 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,36 - 8,37 (m, 1 H) 8,16 (t, $J = 2,2$ Hz, 1 H) 7,82 (t, $J = 1,8$ Hz, 1 H) 7,10 (dd, $J = 2,0, 0,8$ Hz, 1 H) 7,02 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H) 6,86 (dd, $J = 1,8, 1,0$ Hz, 1 H) 6,60 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H) 5,32 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H).

10 Los siguientes alcoholes bencílicos se prepararon de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 65A y 65B usando (5-bromopiridin-3-il)metanol y los ácidos borónicos correspondientes y se emplearon en compuestos de preparación de los ejemplos tal como se indica.

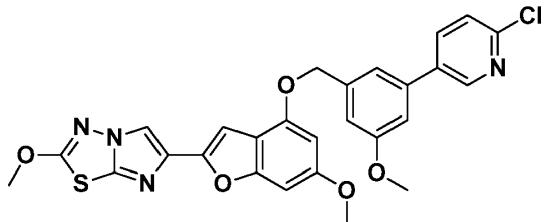
Estructura (Empleada en la preparación del compuesto de Ejemplo tal como se indica)	Fórmula	Calc. [$\text{M} + \text{H}$] ⁺ m/z	CLEM [$\text{M} + \text{H}$] ⁺ m/z	HPLC Tiempo de Retención (min) / Método	RMN
 (72)	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$	186,09	186,2	0,990 / B	RMN de ^1H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,75 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H) 8,56 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H) 7,96 - 8,02 (m, 1 H) 7,68 - 7,74 (m, 2 H) 7,47 - 7,55 (m, 2 H) 7,39 - 7,46 (m, 1 H) 4,76 (d, $J = 5,9$ Hz, 2 H) 4,42 (t, $J = 5,9$ Hz, 1 H)
 (73)	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_2$	216,10	216,2	1,101 / B	RMN de ^1H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,71 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H) 8,50 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H) 7,92 - 7,96 (m, 1 H) 7,61 - 7,68 (m, 2 H) 7,04 - 7,10 (m, 2 H) 4,74 (d, $J = 6,3$ Hz, 2 H) 4,39 (t, $J = 5,7$ Hz, 1 H) 3,86 (s, 3 H)
 (74)	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$	221,05	221,0	0,910 / B	RMN de ^1H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,81 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H) 8,72 - 8,78 (m, 1 H) 8,64 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H) 8,18 (dd, $J = 8,2, 2,4$ Hz, 1 H) 8,05 - 8,09 (m, 1 H) 7,60 (dd, $J = 8,2, 0,8$ Hz, 1 H) 4,75 - 4,80 (m, 2 H) 4,48 (t, $J = 5,7$ Hz, 1 H)
 (75)	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$	218,09	218,2	0,752 / B	RMN de ^1H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,91 (s, 1 H) 8,79 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H) 8,60 - 8,64 (m, 1 H) 8,02 - 8,07 (m, 1 H) 4,75 - 4,79 (m, 2 H) 4,47 (t, $J = 5,9$ Hz, 1 H) 4,02 (s, 3 H)
 (76)	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$	221,05	221,0	1,455 / B	RMN de ^1H (400 MHz, acetona) δ ppm 9,11 (dd, $J = 2,3, 0,8$ Hz, 1 H) 8,53 (dd, $J = 8,4, 2,5$ Hz, 1 H) 7,87 - 7,98 (m, 2 H) 7,50 - 7,61 (m, 2 H) 4,78 (d, $J = 5,9$ Hz, 2 H) 4,53 (t, $J = 5,9$ Hz, 1 H)

	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂	218,09	218,2	1,243 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) δ ppm 9,24 (s, 2 H) 7,91 (t, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,82 - 7,87 (m, 1 H) 7,48 - 7,54 (m, 1 H) 4,77 (d, J = 5,9 Hz, 2 H) 4,52 (t, J = 5,7 Hz, 1 H) 4,02 (s, 3 H)
	C ₁₃ H ₁₃ NO ₂	216,10	216,2	1,214 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,06 - 8,12 (m, 2 H) 7,81 (t, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,69 - 7,76 (m, 1 H) 7,33 - 7,40 (m, 1 H) 6,99 - 7,06 (m, 2 H) 4,74 (d, J = 5,9 Hz, 2 H) 4,46 (t, J = 5,5 Hz, 1 H) 3,86 (s, 3 H)

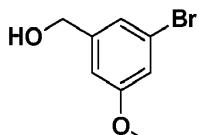
Ejemplo 66

6-(4-((3-(6-Cloropiridin-3-il)-5-metoxibencil)oxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2, 1b][1,3,4]tiadiazol

5



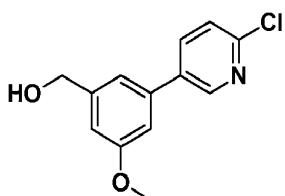
66A. (3-Bromo-5-metoxifenil)metanol



10

Se añadió complejo de metil sulfuro de boro (1,4 ml, 14,00 mmol) gota a gota a una solución de ácido 3-bromo-5-metoxibenzoico (0,866 g, 3,75 mmol) en THF (20 ml, 244 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 5 h. A 0 °C, se añadió agua gota a gota y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó en AcOEt y se lavó de forma sucesiva con NaOH 1 N, HCl 1 N, NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró. El residuo se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna REDISEP ® Gold de 24 g (Hex / EtOAc). El material del título (0,746 g, 92 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la concentración de las fracciones. LC (Método B): 1,749 min. RMN de ¹H (400 MHz, acetona) δ ppm 7,11 (dc, J = 2,1, 0,9 Hz, 1 H) 6,97 (t, J = 2,2 Hz, 1 H) 6,93 (dc, J = 2,3, 1,1 Hz, 1 H) 4,57 - 4,63 (m, 2 H) 4,33 (t, J = 5,9 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H).

66B. (3-(6-Cloropiridin-3-il)-5-metoxifenil)metanol



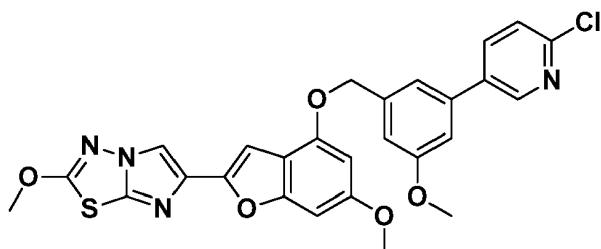
25

En un vial de 4 ml, se añadieron acetato de paladio (II) (0,0051 g, 0,023 mmol), trifenilfosfina (0,012 g, 0,046 mmol), carbonato de sodio 2 M (0,62 ml, 1,240 mmol) y agua (0,3 ml, 16,65 mmol) de forma sucesiva a una mezcla de (3-bromo-5-metoxifenil)metanol (el Ejemplo 66A, 0,191 g, 0,880 mmol) y ácido 6-cloropiridin-3-ilborónico (0,151 g, 0,960 mmol) en 1-propanol (1,5 ml, 19,97 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 85 °C durante 30 min. y se inactivó con agua. El producto se extrajo tres veces con AcOEt y las capas orgánicas combinadas se

lavaron una vez con NaHCO_3 sat., una vez con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anh. y se concentraron. El residuo se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna SILICYCLE® de 40 g (Hex / EtOAc) para dar el compuesto deseado (0,055 g, 25 %) en forma de un aceite incoloro. LC (Método B): 1,797 min. MS (ESI) calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClNO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z : 250,06; hallado: 250,0. RMN de ^1H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,68 (dd, $J = 2,7, 0,8$ Hz, 1 H) 8,10 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 1 H) 7,53 (dd, $J = 8,2, 0,8$ Hz, 1 H) 7,24 - 7,28 (m, 1 H) 7,13 (t, $J = 2,0$ Hz, 1 H) 7,04 (dd, $J = 2,2, 1,0$ Hz, 1 H) 4,70 (d, $J = 5,9$ Hz, 2 H) 4,29 (t, $J = 5,9$ Hz, 1 H) 3,88 (s, 3 H).

Ejemplo 66. 6-(4-((3-(6-Cloropiridin-3-il)-5-metoxibencil)oxi)-6-metoxibenzo[2-*i*]furan-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol

10



En un vial de 20 ml, una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (el Ejemplo 1G, 0,044 g, 0,139 mmol) y (3-(6-cloropiridin-3-il)-5-metoxifenil)metanol (el Ejemplo 66A, 0,055 g, 0,220 mmol) se secó 5 min. a alto vacío. Se añadieron tri-n-butilfosfina (0,085 ml, 0,345 mmol) y THF (3 ml) y la mezcla se sonicó durante 10 min en una atmósfera de nitrógeno. Una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,088 g, 0,349 mmol) en THF (1,5 ml) se añadió gota a gota durante 10 min. y la mezcla heterogénea se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó en CH_2Cl_2 , se lavó una vez con NaHCO_3 sat., una vez con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anh. y se concentró. El residuo se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna REDISEP ® Gold de 24 g (CH_2Cl_2 / EtOAc). Las fracciones se combinaron y se concentraron para dar un residuo que se purificó de nuevo sobre un aparato ISCO usando una columna REDISEP ® Gold de 24 g (CH_2Cl_2 / EtOAc). El producto deseado (0,056 g, 74 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino después de la concentración de las fracciones y la liofilización en CAN / agua. LC (Método B): 2,518 min. MS (ESI) calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z : 549,0994; hallado: 549,1006 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,74 - 8,79 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,20 (dd, $J = 8,6, 2,7$ Hz, 1 H) 7,62 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H) 7,45 (t, $J = 1,4$ Hz, 1 H) 7,27 (t, $J = 2,0$ Hz, 1 H) 7,13 - 7,18 (m, 1 H) 6,99 - 7,03 (m, 1 H) 6,81 - 6,86 (m, 1 H) 6,56 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H) 5,29 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H).

El siguiente alcohol bencílico se preparó de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 66A y 66B usando (3-bromo-5-metoxifenil)metanol y el ácido borónico correspondiente y se usó en la preparación del compuesto del Ejemplo 71.

Estructura	Fórmula	Calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z	CLEM $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z	HPLC Tiempo de Retención (min) / Método	RMN
 (71)	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$	247,11	247,2	1,637 / B	RMN de ^1H (400 MHz, acetona) δ ppm 8,83 (s, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,11 (t, $J = 2,2$ Hz, 1 H) 7,00 - 7,05 (m, 1 H) 4,69 (d, $J = 6,3$ Hz, 2 H) 4,28 (t, $J = 5,9$ Hz, 1 H) 4,00 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H)

Ejemplos 67 a 80

35

Los siguientes Ejemplos adicionales se han preparado, aislado y caracterizado usando el método que se ha divulgado en lo que antecede.

Ej.	Estructura	Fórmula	Calc. [M + H] ⁺ <i>m/z</i>	HPLC Tiempo de Retención (min). /Método	CLEM [M + H] ⁺ <i>m/z</i>	RMN
67		C ₂₇ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₃ S	537,1203	2,478 / B	537,1111	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,72 (s, 1 H) 8,68 (d, J = 2,7 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,09 (dd, J = 8,8, 3,7 Hz, 1 H) 8,03 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1 H) 7,85 (td, J = 8,7, 2,9 Hz, 1 H) 7,47 - 7,65 (m, 2 H) 7,14 (s, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 6,59 (s, 1 H) 5,36 (s, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 2,24 (t, J = 19,2 Hz, 3 H)
68		C ₂₇ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₃ S	537,1203	2,465 / B	537,1065	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,71 (s, 1 H) 8,58 (d, J = 2,7 Hz, 1 H) 8,32 (td, J = 8,2, 2,7 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,71 (dt, J = 7,0, 2,0 Hz, 1 H) 7,47 - 7,65 (m, 2 H) 7,31 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 6,87 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,59 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) 5,34 (s, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 2,23 (t, J = 19,4 Hz, 3 H)
69		C ₂₇ H ₂₀ F ₂ N ₄ O ₃ S	519,1297	2,430 / B	519,1308	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,67 (d, J = 3,1 Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,08 (dd, J = 8,8, 4,5 Hz, 1 H) 8,02 (d, J = 7,4 Hz, 1 H) 7,85 (td, J = 8,7, 2,9 Hz, 1 H) 7,51 - 7,63 (m, 2 H) 7,10 (s, 1 H) 6,80 - 6,90 (m, 1 H) 6,58 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) 6,17 (dc, J = 46,7, 6,5 Hz, 1 H) 5,35 (s, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 1,79 (dd, J = 24,6, 6,3 Hz, 3 H)
70		C ₂₈ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₄ S	539,0995	2,481 / B	539,1022	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,67 (d, J = 2,3 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,13 (ddd, J = 11,3, 9,0, 2,3 Hz, 1 H) 7,87 - 7,91 (m, 1 H) 7,61 - 7,68 (m, 1 H) 7,46 - 7,53 (m, 1 H) 7,02 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,85 (dd, J = 1,8, 1,0 Hz, 1 H) 6,55 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,38 (s, 2 H) 4,21 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H)

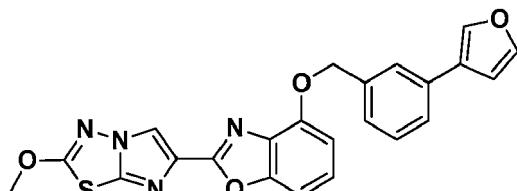
71		C ₂₇ H ₂₃ N ₅ O ₆ S	546,1442	2,439 / B	546,1461	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.97 (s, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 7.42 - 7.47 (m, 1 H) 7.27 (t, J = 2.0 Hz, 1 H) 7.10 - 7.15 (m, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 6.84 (dd, J = 1.8, 0.6 Hz, 1 H) 6.56 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 5.28 (s, 2 H) 4.20 (s, 3 H) 3.97 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H)
72		C ₂₈ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	485,1278	2,205 / B	485,1312	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.89 (d, J = 2.3 Hz, 1 H) 8.73 (d, J = 2.3 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 8.21 (t, J = 2.2 Hz, 1 H) 7.74 - 7.80 (m, 2 H) 7.49 - 7.57 (m, 2 H) 7.40 - 7.49 (m, 1 H) 7.02 (d, J = 0.8 Hz, 1 H) 6.86 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1 H) 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 5.38 (s, 2 H) 4.20 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H)
73		C ₂₇ H ₂₂ N ₄ O ₅ S	515,1384	2,185 / B	515,1422	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 8.15 (t, J = 2.2 Hz, 1 H) 7.67 - 7.75 (m, 2 H) 7.04 - 7.11 (m, 2 H) 7.01 (d, J = 0.8 Hz, 1 H) 6.85 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1 H) 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 5.36 (s, 2 H) 4.20 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H)
74		C ₂₅ H ₁₈ ClN ₅ O ₄ S	520,0841	2,212 / B	520,0884	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.96 (d, J = 2.3 Hz, 1 H) 8.83 - 8.87 (m, 1 H) 8.80 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.33 (t, J = 2.2 Hz, 1 H) 8.29 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1 H) 7.65 - 7.71 (m, 1 H) 7.04 (d, J = 0.8 Hz, 1 H) 6.86 (dd, J = 1.8, 1.0 Hz, 1 H) 6.62 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 5.38 (s, 2 H) 4.20 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H)

75		C ₂₅ H ₂₀ N ₆ O ₅ S	517,1289	2,132 /B	517,1333	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,05 (s, 2 H) 8,95 (d, J = 2,3 Hz, 1 H) 8,77 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,32 (t, J = 2,2 Hz, 1 H) 7,05 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,86 (dd, J = 1,8, 1,0 Hz, 1 H) 6,62 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,36 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,99 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H)
76		C ₂₅ H ₁₈ ClN ₅ O ₄ S	520,0841	2,439 /B	520,0871	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,10 - 9,16 (m, 1 H) 8,54 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 7,97 - 8,10 (m, 2 H) 7,63 - 7,71 (m, 2 H) 7,07 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,85 (dd, J = 1,8, 1,0 Hz, 1 H) 6,57 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,42 (s, 2 H) 4,21 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H)
77		C ₂₅ H ₂₀ N ₆ O ₅ S	517,1289	2,383 /B	517,1389	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,27 (s, 2 H) 8,39 (s, 1 H) 7,94 - 8,05 (m, 2 H) 7,62 (dd, J = 5,7, 2,9 Hz, 1 H) 7,07 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,85 (dd, J = 1,8, 1,0 Hz, 1 H) 6,57 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,41 (s, 2 H) 4,21 (s, 3 H) 4,00 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H)
78		C ₂₇ H ₂₂ N ₄ O ₅ S	515,1384	2,413 /B	515,1427	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,39 (s, 1 H) 8,04 - 8,12 (m, 2 H) 7,82 - 7,94 (m, 2 H) 7,49 (dd, J = 7,2, 1,4 Hz, 1 H) 7,02 - 7,09 (m, 3 H) 6,84 (dd, J = 1,6, 0,8 Hz, 1 H) 6,57 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,38 (s, 2 H) 4,21 (s, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 3,78 (s, 3 H)

80	<chem>C25H18N4O2S^2</chem>	471,0944	2,453 / A	471,0954	<chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=C(Oc3ccc(cc3)-c4ccoc4)N=C(S)N=S2</chem>	¹ H NMR δ (600 MHz, DMSO-d ₆) ppm 9,02 (s, 1 H), 7,69 (dd, J ₁ = 1,8 Hz, J ₂ = 7,0 Hz, 1 H), 7,51 - 7,46 (m, 4 H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 7,36 - 7,33 (m, 2 H), 7,26 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 2,81 (s, 3 H)
----	----------------------------	----------	-----------	----------	--	---

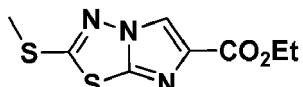
Ejemplo 81

4-((3-(Furan-3-il)bencil)oxi)-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzo[d]oxazol



5

81A. 2-(Metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carboxilato de etilo

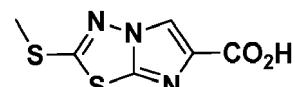


10

Una mezcla de 2-amino-5-metiltio-1,3,4-tiadiazol (25 g, 0,17 mol), 3-bromopiruvato de etilo (23,7 ml, 0,189 mol) y etanol (125 ml) en un vaso sellable de 350 ml se calentó a 150 °C (temperatura del baño de aceite) durante 20 min. La mezcla enfriada se concentró a sequedad y el residuo se repartió con acetato de etilo - NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó (salmuera), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se recogió en un volumen mínimo de diclorometano y la suspensión resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con un poco de diclorometano. El sólido se secó al vacío para dar amino-5-metiltio-1,3,4-tiadiazol recuperado (3,72 g, 15 %). El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se cristalizó en un volumen mínimo de etanol caliente para dar el compuesto del título como un sólido cristalino de color castaño claro (10,8 g, 0,044 mol, 26 %). LC (Método E): 1,267 min. RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,76 (s, 1 H), 4,27 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,78 (s, 3 H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

20

81B. Ácido 2-(Metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carboxílico



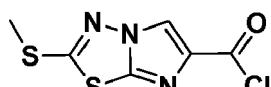
25

A una solución agitada de 2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carboxilato de etilo (el Ejemplo 81A, 0,106 g, 0,434 mmol) en THF (4 ml) se añadió NaOTMS (0,608 ml, 0,608 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 18 horas a continuación se acidificó a pH = 3 con AcOH. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se trituró con H₂O (se sonó durante 1 minuto). El precipitado de color amarillo claro resultante se retiró por filtración y se lavó con Et₂O para dar el material del título (58 mg, 0,27 mmol, 62 %). LC (Método E): 0,912 min; CLEM: Anál. calc. para C₆H₅N₃O₂S₂: 214,98; hallado: 215,99 (M+1)⁺. RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,69 (s. a., 1 H), 8,66 (s, 1 H), 2,79 (s, 3 H).

30

81C. Cloruro de 2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carbonilo

35

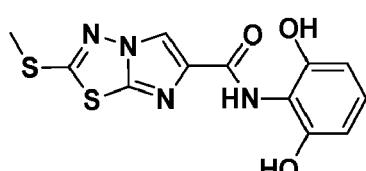


40

A una suspensión agitada de ácido 2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carboxílico (el Ejemplo 81B, 15 g, 0,070 mol) en DCM (350 ml) se añadió cloruro de oxalilo (29,5 ml, 0,348 mol) seguido de DMF (1 gota). La evolución del gas se observó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La suspensión a continuación se concentró a sequedad para dar un sólido de color amarillo claro y se usó tal cual al asumir un rendimiento cuantitativo. LC (Método D): 1,686 min; RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,68 (s, 1 H) 2,78 (s, 3 H).

45

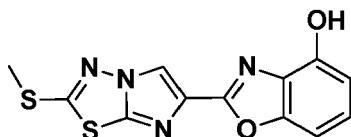
81D. N-(2,6-Dihidroxifenil)-2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carboxamida



A una suspensión agitada de 2-amino-1,3-bencenodiol (4,28 g, 34,2 mmol) y cloruro de 2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carbonilo (el Ejemplo 81C, 8 g, 34,2 mmol) en DMF (160 ml) se añadió trietilamina (9,53 ml, 68,4 mmol) a 0 °C. El baño de hielo se dejó descargar mientras que la mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y se trituró con metanol para dar el material del título (4,61 g, 14,3 mmol, 42 %). LC (Método D): 1,949 min. RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,89 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 2,75 (s, 3 H).

81E. 2-(2-(Metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzo[d]oxazol-4-ol

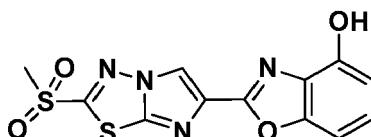
10



N-(2,6-Dihidroxifenil)-2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carboxamida (el Ejemplo 81D, 3 x 1,5 g, 13,95 mmol) se puso en un vial de microondas con TFA (5 ml) y ácido acético (5 ml). La reacción se calentó a 200 °C durante 10 minutos. La totalidad de las 3 mezclas de reacción se combinaron y se concentraron casi a sequedad. El residuo se trituró con metanol y el material sólido se retiró por filtración. El sólido se disolvió a continuación en DMF caliente y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a sequedad y se trituró con agua y bicarbonato de sodio saturado. El sólido resultante se retiró por filtración y se secó a presión reducida para dar el material del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,28 g, 4,19 mmol, 30 %). LC (Método D): 1,937. MS (ESI) calc. para C₁₂H₉N₄O₂S₂ [M + H]⁺ m/z: 305,01; hallado: 305,04. RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,39 (s, 1 H), 9,95 (s, 1 H), 7,20 - 7,14 (m, 2 H), 6,76 (dd, J₁ = 0,6 Hz, J₂ = 7,8 Hz, 1 H), 2,81 (s, 3 H).

81F. 2-(2-(Metilsulfonil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzo[d]oxazol-4-ol

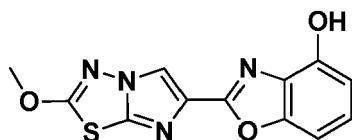
25



A una solución agitada de 2-(2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzo[d]oxazol-4-ol (el Ejemplo 81E, 610 mg, 2,004 mmol) en TFA (10 ml, 130 mmol) se añadió ácido trifluoroperacético (1,002 ml, 4,01 mmol). La solución de color pardo resultante se agitó a t. a. durante 3 horas a continuación se almacenó en un congelador durante una noche (~16 horas). Se añadió ácido trifluoroperacético (0,5 ml) de nuevo y la mezcla se mantuvo en agitación durante 2 horas a continuación se concentró a sequedad. La mezcla se trituró con MeOH y se retiró por filtración para proporcionar el material del título en forma de un sólido de color pardusco (600 mg, 1,784 mmol, 89 % de rendimiento) que se usó tal cual para la siguiente reacción.

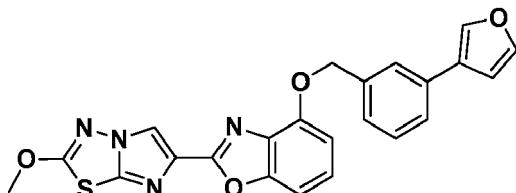
35 81G. 2-(2-Metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzo[d]oxazol-4-ol

30



A una solución agitada de 2-(2-(metilsulfonil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzo[d]oxazol-4-ol (el Ejemplo 81F, 600 mg, 1,784 mmol) en metanol (10 ml, 247 mmol) se añadió metóxido de sodio (385 mg, 1,784 mmol). La solución de color pardo resultante se agitó a t. a. durante 1 hora después de que esta se considerara incompleta según hplc. Se añadió metóxido de sodio (385 mg, 1,784 mmol) de nuevo y la reacción se agitó durante 1 hora más. La reacción se inactivó a continuación con NH₄Cl sat. y el material insoluble se retiró por filtración. El material insoluble se suspendió en DCM y se adsorbió sobre gel de sílice. El residuo se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna REDISEP ® Gold de 24 g (CH₂Cl₂ / EtOAc) para dar el producto deseado como un sólido de color rosa claro (136 mg, 0,472 mmol, 26,4 % de rendimiento). La columna se enjuagó a continuación con 10 % de 9:1 MeOH : NH₄OH en DCM que forzó que saliera más compuesto de la columna. Esas fracciones se concentraron para producir el producto deseado en forma de un sólido de color castaño (85 mg, 0,295 mmol, 16,53 % de rendimiento). LC (Método B): 1,816. MS (ESI) calc. para C₁₂H₉N₄O₃S [M + H]⁺ m/z: 289,039; hallado: 289,0384. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,36 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 7,19 - 7,13 (m, 2 H), 6,76 (m, 1 H), 4,23 (s, 3 H)

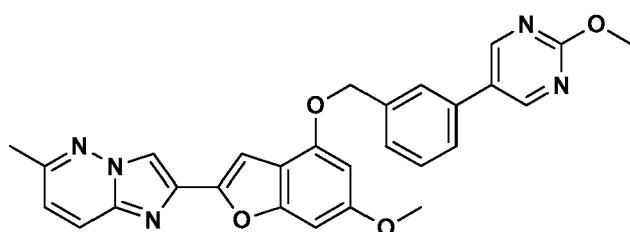
Ejemplo 81. 4-((3-(Furan-3-il)bencil)oxi)-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzo[d]oxazol



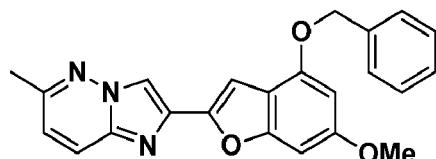
- 5 Un matraz de fondo redondo de 10 ml secado a la llama que contiene 2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzo[d]oxazol-4-ol (el Ejemplo 81G, 44 mg, 0,153 mmol), (3-(furan-3-il)fenil)metanol (80 mg, 0,458 mmol) y trifenilfosfina (120 mg, 0,458 mmol) se secó a presión reducida durante 30 minutos se cargó a continuación con THF (4 ml) en una atmósfera de N₂. La mezcla agitada se cargó a continuación con una solución de diisopropilazodicarboxilato (0,089 ml, 0,458 mmol) en THF (1 ml) durante 30 minutos. La mezcla de reacción heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas después de que esta se volviera homogénea durante aproximadamente 10 minutos seguido de la aparición de una ppt. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ sat. a continuación salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se adsorbió sobre sílice y se purificó por combiflash usando una columna de 25 g y un gradiente de 0 a 15 % de Et₂O en DCM para dar un sólido de color blanco que se trituró con MeOH. El sólido se retiró por filtración y el sólido de color blanco resultante se aclaró con MeOH a continuación éter. El material sólido se disolvió en DMF y se purificó por HPLC prep en TFA tamponado en CH₃CN / agua. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a sequedad, se suspendieron en acetonitrilo / agua, se congelaron y se liofilizaron para dar el material del título como un sólido de color blanco amorpho (15,2 mg, 0,034 mmol, 22,41 % de rendimiento). LC (Método B): 2,322. MS (ESI) calc. para C₂₃H₁₇N₄O₄S [M + H]⁺ m/z: 445,0965; hallado: 445,0968.
- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,92 (s, 1 H), 8,22 (t, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,79 (s, a., 1 H), 7,75 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 7,46 - 7,41 (m, 2 H), 7,35 - 7,30 (m, 2 H), 7,07 (dd, J = 2,2, 6,8 Hz, 1 H), 6,99 (dd, J = 0,8, 2,0 Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 4,22 (s, 3 H).
- 15
- 20
- 25

Ejemplo 82

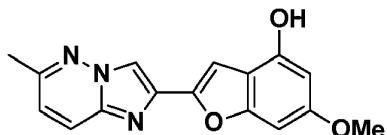
2-(6-Metoxi-4-((3-(2-metoxipirimidin-5-il)bencil)oxi)benzofuran-2-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina



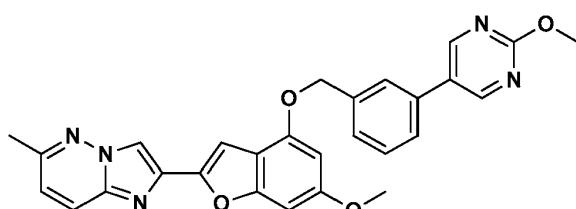
- 30 82A: 2-(4-(Benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-yl)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina



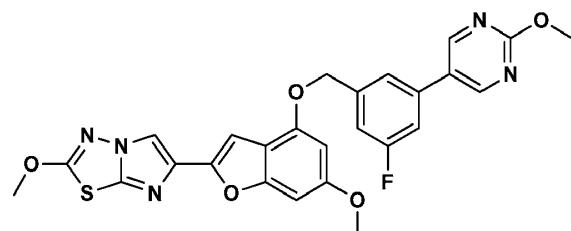
- 35 Una mezcla de 6-metilpiridazin-3-amina (1,52 g, 13,93 mmol), 1-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-yl)-2-bromoetanona (el Ejemplo 1D, 5,00 g, 13,33 mmol) y 2-propanol (110 ml) en un matraz de presión de 150 ml se calentó a 65 °C. La mezcla era casi homogénea después de 30 min de calentamiento y precipitó de nuevo después de 40 min. La mezcla se calentó durante un total de 48 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con diclorometano (600 ml), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación dio un sólido de color naranja pardusco que se cromatógrafió sobre gel de sílice (4 x 9 cm, elución con 0 - 5 % de acetato de etilo - DCM) para dar el producto (3,64 g) como un sólido de color naranja pardusco. El sólido se sometió a ebullición con acetato de etilo (30 ml, parcialmente soluble) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 h. Los cristales se recogieron por filtración y se secaron durante una noche al vacío para dar el material del título (3,440 g, 67 %) como agujas de color amarillo apagado-pardo. LC (Método A): 2,279 min. HRMS (ESI) calc. para C₂₃H₂₀N₃O₃ [M + H]⁺ m/z 386,1505, encontrado 386,1532. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 2,59 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 5,21 (s, 2 H), 6,43 (d, J = 1,96 Hz, 1 H), 6,75 (d a, 1 H), 6,94 (d, J = 9,39 Hz, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 2 H), 7,38 - 7,45 (m, 2 H), 7,50 (d a, J = 7,43 Hz, 2 H), 7,82 (d, J = 9,39 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H).
- 40
- 45

82B: 6-Metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)benzofuran-4-ol

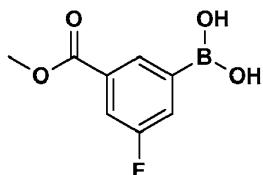
- 5 Una solución de 2-(4-(bencíloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-6-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina (1,00 g, 2,59 mmol), en una mezcla de diclorometano (420 ml) y metanol (150 ml) en un matraz de 1 l, se hidrogenó sobre paladio al 10 % sobre carbono (0,30 g) en 1 atm de hidrógeno durante 6 h. La mezcla de reacción se mantuvo a continuación al vacío durante 2 min y por último se lavó abundantemente con nitrógeno. El catalizador se filtró y se lavó con diclorometano - metanol caliente (8:2, 100 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo amarillo se sometió a ebullición con 1,2-dicloroetano (30 ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 h. El sólido se filtró (contiene metanol según la RMN) y se secó al vacío a 120 °C durante 12 h para dar el material del título (0,760 g, 99 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC (Método A): 1,844 min. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm 2,54 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 6,28 (d, J = 1,96 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J = 1,96, 1,17 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 9,39 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 0,78 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 9,78 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 10,10 (s a, 1 H).
- 10
- 15 Ejemplo 82: 2-(6-Metoxi-4-((3-(2-metoxipirimidin-5-il)bencil)oxi)benzofuran-2-il)-6-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina



- 20 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, una mezcla de 6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)benzofuran-4-ol (0,050 g, 0,169 mmol), (3-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil)metanol (0,099 g, 0,458 mmol) y trifenilfosfina (0,120 g, 0,458 mmol) se secó a alto vacío durante 10 min. Se añadió THF seco (1,5 ml) a continuación y la mezcla se sonicó durante 15 min. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,090 ml, 0,463 mmol) en THF (1 ml) gota a gota a lo largo de 15 min, a continuación la solución de color amarillo se sonicó durante 30 min y por último esta se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentró. El residuo obtenido se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna SILICYCLE® de 12 g (elución con CH₂Cl₂ - EtOAc) para dar el compuesto del título (0,040 g, 48 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, después de la trituración con acetonitrilo y la liofilización a partir de acetonitrilo - agua. LC (Método B): 2,319 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₈H₂₄N₅O₄ [M + H]⁺ m/z 494,1828, encontrado 494,1860. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,94 - 8,99 (m, 2 H) 8,55 (s, 1 H) 8,01 (d, J = 9,4 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,69 - 7,75 (m, 1 H) 7,52 - 7,61 (m, 2 H) 7,30 (s, 1 H) 7,19 (d, J = 9,4 Hz, 1 H) 6,87 - 6,90 (m, 1 H) 6,57 - 6,63 (m, 1 H) 5,34 (s, 2 H) 3,97 (s, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 2,53 (s, 3 H).
- 25
- 30
- 35 Ejemplo 83

6-4-((3-Fluoro-5-(2-metoxipirimidin-5-il)bencil)oxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoximidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol

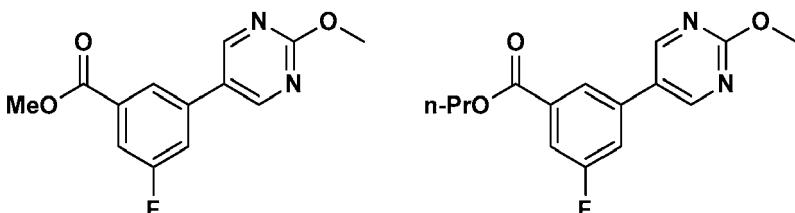
- 40 Ejemplo 83A: Ácido (3-fluoro-5-(metoxicarbonil)fenil)borónico



A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo y cargado con ácido 3-carboxi-5-fluorofenilborónico (0,53 g, 2,88 mmol) en metanol (16 ml) se añadió una solución acuosa 6 M de ácido sulfúrico (0,33 ml, 1,98 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla enfriada se diluyó con agua y el producto se extrajo con éter dietílico (x 3). El extracto orgánico combinado se concentró para dar el material del título (0,535 g, 94 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método B): 1,596 min. CLEM (APCI): calc. para $C_8H_7BF_2O_4$ [M-H]⁻ *m/z* 197,043, encontrado 197,2. RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ ppm 8,34 (s, 1 H) 7,80 (ddd, J = 9,2, 2,7, 1,0 Hz, 1 H) 7,72 (ddd, J = 9,4, 2,7, 1,6 Hz, 1 H) 7,56 (s, 2 H) 3,91 (s, 3 H).

83B: 3-Fluoro-5-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoato de metilo y de *n*-propilo

10

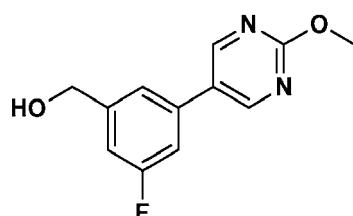


10

En un vial de 20 ml, se añadieron acetato de paladio (II) (0,0084 g, 0,037 mmol), trifeniilfosfina (0,018 g, 0,068 mmol), carbonato de sodio acuoso 2 M (0,90 ml, 1,80 mmol) y agua (0,6 ml, 33,3 mmol) de forma sucesiva a una mezcla de 5-bromo-2-metoxipirimidina (0,246 g, 1,302 mmol) y ácido (3-fluoro-5-(metoxicarbonil)fenil)borónico (0,278 g, 1,404 mmol) en 1-propanol (2,8 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 95 °C durante 1 h y se mantuvo durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se inactivó con agua y el producto se extrajo con EtOAc (x 3). El extracto orgánico combinado se lavó una vez con NaHCO₃ acuoso saturado, una vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentró. El residuo se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna REDISEP ® Gold de 40 g (elución con hexanos - EtOAc) para dar 3-fluoro-5-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoato de metilo (0,236 g, 69 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método B): 1,856 min. CLEM (APCI): calc. para $C_{13}H_{12}FN_2O_3$ [M + H]⁺ *m/z* 263,083, encontrado 263,1. RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ ppm 8,96 (s, 2 H) 8,13 (t, J = 1,4 Hz, 1 H) 7,82 (ddd, J = 9,6, 2,5, 1,8 Hz, 1 H) 7,73 (ddd, J = 9,0, 2,5, 1,4 Hz, 1 H) 4,03 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H). La elución adicional dio 3-fluoro-5-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoato de *n*-propilo (0,026 g, 6,9 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método B): 2,119 min. CLEM (APCI): calc. para $C_{15}H_{16}FN_2O_3$ [M + H]⁺ *m/z* 291,114, encontrado 291,2. RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ ppm 8,96 (s, 2 H) 8,14 (t, J = 1,6 Hz, 1 H) 7,81 (ddd, J = 9,6, 2,6, 1,6 Hz, 1 H) 7,75 (ddd, J = 9,0, 2,6, 1,4 Hz, 1 H) 4,32 (t, J = 6,5 Hz, 2 H) 4,02 (s, 3 H) 1,82 (sext, J = 7,1 Hz, 2 H) 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 3 H).

30

83C: (3-Fluoro-5-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil)metanol

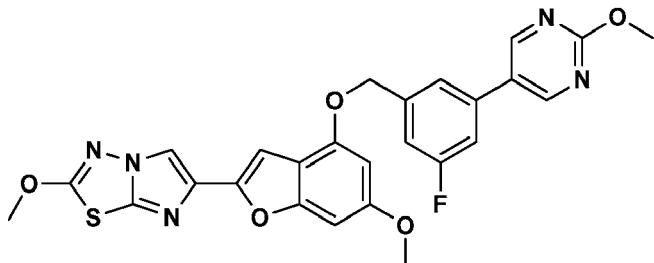


35

En un matraz de fondo redondo de 25 ml en una atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro de litio y aluminio (0,075 g, 1,976 mmol) en porciones a lo largo de 10 min a una solución de 3-fluoro-5-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoato de metilo (0,235 g, 0,896 mmol) y 3-fluoro-5-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoato de propilo (0,025 g, 0,086 mmol) en THF seco (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó 5 h a temperatura ambiente y a continuación esta se inactivó mediante la adición de 0,08 ml de agua, seguido de 0,08 ml de NaOH acuoso al 15 % y por último 0,24 ml de agua. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y a continuación se añadió Na₂SO₄ anhídrico y la agitación se continuó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró, la torta del filtro se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró. El residuo se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna SILICYCLE® de 40 g (elución con hexanos - EtOAc) para dar el material del título (0,048 g, 21 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método B): 1,557 min. CLEM (APCI): calc. para $C_{12}H_{12}FN_2O_2$ [M + H]⁺ *m/z* 235,088, encontrado 235,2. RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ ppm 8,88 (s, 2 H) 7,49 - 7,53 (m, 1 H) 7,34 - 7,41 (m, 1 H) 7,17 - 7,25 (m, 1 H) 4,74 (d, J = 5,9 Hz, 2 H) 4,45 (t, J = 5,9 Hz, 1 H) 4,01 (s, 3 H).

45

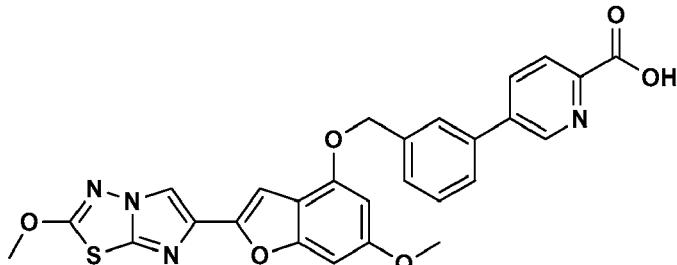
Ejemplo 83: 6-(4-((3-Fluoro-5-(2-metoxipirimidin-5-il)bencil)oxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoximidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol



5 En un vial de 20 ml, una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoximidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (el Ejemplo 1G, 0,040 g, 0,126 mmol) y (3-fluoro-5-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil)metanol (0,048 g, 0,205 mmol) se secó durante 5 min a alto vacío. En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron tri-n-butilfosfina (0,080 ml, 0,324 mmol) y THF (2 ml) y la mezcla se sonicó durante 10 min. Una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,081 g, 0,321 mmol) en THF (1 ml) se añadió a continuación gota a gota a lo largo de 10 min, la mezcla se sonicó durante 30 min y después se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó una vez con NaHCO₃ acuoso saturado, una vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 12 g (elución con CH₂Cl₂ - EtOAc) para dar el compuesto del título (0,048 g, 71 %) en forma de un sólido de color blanco, después de la trituración con acetonitrilo y la liofilización a partir de acetonitrilo / agua. LC (Método B): 2,394 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₆H₂₁FN₅O₅S [M + H]⁺ *m/z* 534,1247, encontrado 534,1259. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,01 (s, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 7,76 (t, J = 1,6 Hz, 1 H) 7,61 - 7,68 (m, 1 H) 7,37 - 7,43 (m, 1 H) 7,06 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,85 (dd, J = 1,6, 0,8 Hz, 1 H) 6,56 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,33 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,98 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H).

20 Ejemplo 84

Ácido 5-(((6-metoxi-2-(2-metoximidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)fenil)picolínico



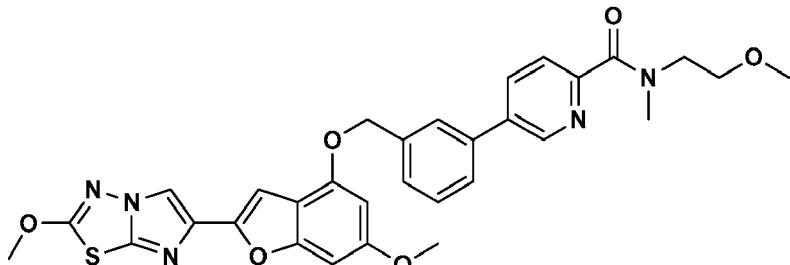
25 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, 5-((3-(((6-metoxi-2-(2-metoximidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (el Ejemplo 60, 0,023 g, 0,039 mmol) se agitó en diclorometano (0,5 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) durante 5 h a temperatura ambiente. Se añadió a continuación tolueno y la mezcla se concentró a presión reducida. Esto dio el compuesto del título (sal de TFA, 0,025 g, 91 %) en forma de un sólido de color blanco, después de la liofilización a partir de acetonitrilo - agua. LC (Método B): 2,313 min. CLEM (APCI): calc. para C₂₇H₂₁N₄O₆S [M + H]⁺ *m/z* 529,118, encontrado 529,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,05 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,30 (dd, J = 7,8, 2,3 Hz, 1 H) 8,14 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1 H) 7,96 (t, J = 1,8 Hz, 1 H) 7,80 (dt, J = 7,3, 1,6 Hz, 1 H) 7,56 - 7,67 (m, 2 H) 7,02 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,84 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1 H) 6,58 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,35 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H).

35

Ejemplo 85

5-((3-(((6-Metoxi-2-(2-metoximidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)methyl)fenil)-N-(2-metoxietil)-N-metilpicolinamida

5



En un matraz de fondo redondo de 10 ml en una atmósfera de nitrógeno, se añadió DIEA (0,025 ml, 0,143 mmol) a una solución agitada de ácido 5-((3-(((6-metoxi-2-(2-metoximidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)methyl)fenil)picolínico, sal de TFA (0,025 g, 0,039 mmol) y 2-metoxi-N-metiletanamina (0,005 ml, 0,047 mmol) en DMF (0,5 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 min.

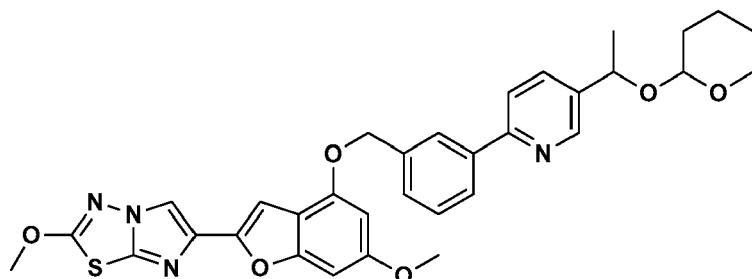
10 Se añadió a continuación HATU (0,016 g, 0,042 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla de reacción se inactivó a continuación con unas gotas de ácido acético, la muestra se diluyó con DMSO y la solución se purificó usando HPLC preparativa (Método X: columna ZORBAX® SBC₁₈ de 21,2 x 100 mm, eluyendo con MeOH - agua - 0,1 % de TFA).

15 Gradiante: 50 % Isocrático durante 3 min, a continuación gradiante a un 100 % de MeOH a lo largo de 8 min). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y se obtuvo el compuesto del título (0,014 g, 60 %) como un sólido de color amarillento después de la liofilización del residuo a partir de acetonitrilo - agua. LC (Método B): 2,347 min. HRMS (ESI): calc. para C₃₁H₃₀N₅O₆S [M + H]⁺ m/z 600,1917, encontrado 600,1948. RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ ppm 8,91 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1 H) 8,21 (dt, J = 8,2, 2,3 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 7,97 (t, J = 1,8 Hz, 1 H)

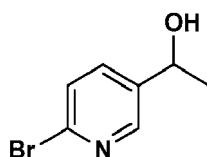
20 7,73 - 7,78 (m, 1 H) 7,64 - 7,73 (m, 2 H) 7,57 - 7,63 (m, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 6,77 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1 H) 6,56 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) 5,39 (s, 2 H) 4,26 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 3,54 - 3,74 (m, 4 H) 3,09 - 3,37 (m, 6 H).

Ejemplo 86

25 2-Metoxi-6-(6-metoxi-4-((3-(5-(1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)ethyl)piridin-2-il)bencil)oxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



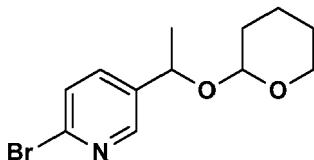
30 86A. 1-(6-Bromopiridin-3-il)etanol



35 En un matraz de fondo redondo de 50 ml en una atmósfera de nitrógeno, se añadió borohidruro de sodio (0,390 g, 10,31 mmol) en porciones a lo largo de 5 min a una solución de 5-acetil-2-bromopiridina (0,515 g, 2,57 mmol) en 2-propanol (10 ml) y agua (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, la mezcla se concentró al vacío y se añadió agua al concentrado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (x 3) y el extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentró. El residuo obtenido se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna SILICYCLE® de 25 g (elución con hexanos - EtOAc) para dar el material del título (0,470 g, 90 %) en forma de un aceite incoloro. LC (Método B): 1,233 min. CLEM (APCI): calc. para C₇H₉BrNO [M + H]⁺ m/z 201,986, encontrado 202,0.

40 RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ ppm 8,38 (d, J = 2,7 Hz, 1 H) 7,71 - 7,77 (m, 1 H) 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1 H) 4,92 (c, J = 6,7 Hz, 1 H) 1,43 (d, J = 6,7 Hz, 3 H).

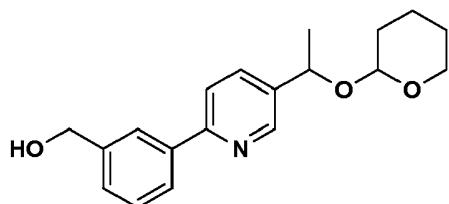
86B. 2-Bromo-5-(1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)piridina



5 En un vial de 20 ml en una atmósfera de nitrógeno, se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,007 g, 0,037 mmol) a una solución de 1-(6-bromopiridin-3-il)etanol (0,259 g, 1,282 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (0,58 ml, 6,36 mmol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se diluyó con diclorometano, la capa orgánica se separó, se lavó una vez con NaHCO₃ acuoso saturado, una vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo obtenido se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna REDISEP ® Gold de 24 g (elución con hexanos - EtOAc) para dar el material del título (0,355 g, 97 %) en forma de un aceite incoloro que era una mezcla de diastereómeros. LC (Método B): 2,014 min. CLEM (APCI): calc. para C₁₂H₁₇BrNO₂ [M + H]⁺ m/z 286,044, encontrado 286,0. RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ ppm 8,41 - 7,55 (3H) 4,93 - 3,31 (4H) 1,85 - 1,48 (6H) 1,46 - 1,42 (3H).

10

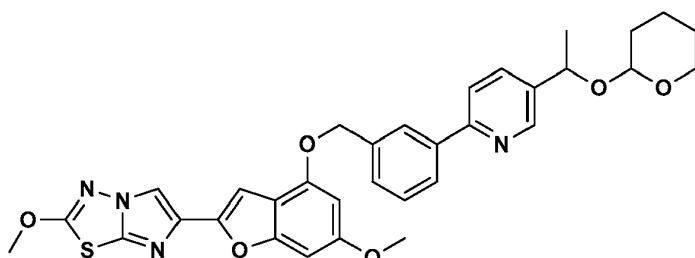
15 86C. (3-(5-(1-((Tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)ethyl)piridin-2-il)fenil)metanol



20 En un vial de 20 ml, se añadieron acetato de paladio (II) (0,007 g, 0,030 mmol), trifenilfosfina (0,016 g, 0,059 mmol), carbonato de sodio acuoso (2 M, 0,86 ml, 1,72 mmol) y agua (0,4 ml, 22,2 mmol) de forma sucesiva a una mezcla de 2-bromo-5-(1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)ethyl)piridina (0,353 g, 1,234 mmol) y ácido (3-(hidroximetil)fenil)-borónico (0,207 g, 1,362 mmol) en 1-propanol (2,1 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 95 °C durante 1 h y a continuación la mezcla enfriada se inactivó con agua y el producto se extrajo con EtOAc (x 3). El extracto orgánico combinado se lavó una vez con NaHCO₃ acuoso saturado, una vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna REDISEP ® Gold de 40 g (elución con hexanos - EtOAc) para dar el material del título (0,288 g, 75 %) en forma de un aceite incoloro que era una mezcla de diastereómeros. LC (Método B): 1,603 min, 1,673 min. CLEM (APCI): calc. para C₁₉H₂₄NO₃ [M + H]⁺ m/z 314,175, encontrado 314,2. RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ ppm 8,70 - 740 (m, 7 H) 4,98 - 3,33 (m, 7 H) 1,90 - 1,47 (m, 9 H).

25

30 Ejemplo 86. 2-Metoxi-6-(6-metoxi-4-((3-(5-(1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)ethyl)piridin-2-il)bencil)oxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol



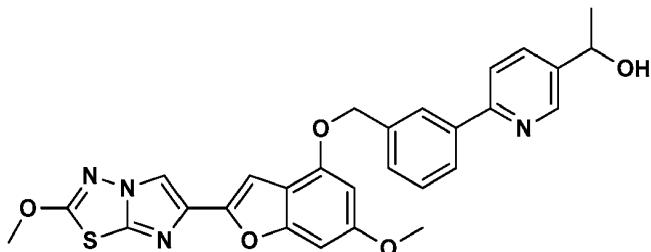
35 En un matraz de fondo redondo de 35 ml, una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoximidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (el Ejemplo 1G, 0,199 g, 0,627 mmol) y (3-(5-(1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)ethyl)piridin-2-il)fenil)metanol (0,288 g, 0,919 mmol) se secó a alto vacío durante 15 min y a continuación el matraz se lavó abundantemente con nitrógeno. En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron a continuación tri-n-butilfosfina (0,38 ml, 1,540 mmol) y THF seco (10 ml). Una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,394 g, 1,562 mmol) en THF (6 ml) se añadió a continuación gota a gota a lo largo de 10 min y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó subsiguientemente con CH₂Cl₂ y se lavó una vez con NaHCO₃ acuoso saturado, una vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo obtenido se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna SILICYCLE® de 80 g (elución con CH₂Cl₂ - EtOAc) para dar el material del título (0,273 g, 71 %) en forma de un sólido de color castaño claro que era una mezcla de diastereómeros. LC (Método B): 2,361 min, 2,410 min. CLEM (APCI): calc. para C₃₃H₃₃N₄O₆S [M + H]⁺ m/z 613,212, encontrado 613,2.

40

45

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,68 - 6,56 (m, 11 H) 5,35 (m, 3 H) 4,94 - 3,43 (m, 4 H) 4,20 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 1,75 - 1,43 (m, 9 H).

5 Ejemplo 87. 1-(6-((3-(((6-Metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)fenil)piridin-3-il)etanol



10 En un vial de 20 ml, 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((3-(5-(1-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)etil)piridin-2-il)bencil)oxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol (0,100 g, 0,163 mmol) se agitó durante una noche a 45 °C en 5,6 ml de una mezcla 4,2:1 de ácido acético - THF - agua. La mezcla enfriada se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con NaHCO₃ acuoso saturado, una vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo obtenido se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 12 g (elución con CH₂Cl₂ - EtOAc) para dar el material del título (0,097 g, 88 %) en forma de un sólido de color blanco después de la liofilización a partir de acetonitrilo - agua. LC (Método B): 2,157 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₈H₂₅N₄O₅S [M + H]⁺ m/z 529,1546, encontrado 529,1581. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,64 (d, J = 2,3 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,20 - 8,25 (m, 1 H) 8,03 (dt, J = 7,4, 1,6 Hz, 1 H) 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 1 H) 7,84 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H) 7,49 - 7,60 (m, 2 H) 7,00 (s, 1 H) 6,80 - 6,87 (m, 1 H) 6,57 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) 5,31 - 5,39 (m, 3 H) 4,83 (dc, J = 6,5, 4,5 Hz, 1 H) 4,20 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 1,39 (d, J = 6,3 Hz, 3 H).

20 Preparación de alcoholes bencílicos

25 Los siguientes alcoholes bencílicos adicionales se prepararon de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Ejemplo 86 usando ácido (3-(hidroximetil)fenil)borónico y los correspondientes bromuros o cloruros y se emplearon en la preparación de compuestos de los ejemplos tal como se indica.

Estructura (E empleada en la preparación del compuesto de Ejemplo tal como se indica)	Fórmula	Calc. [M + H] ⁺ m/z	Calc. [M] -C ₅ H ₉ O m/z	CLEM [M] [M + H] ⁺ m/z	CLEM [M] -C ₅ H ₉ O m/z	HPLC Tiempo de Retención (min) / Método	RMN
	C ₁₈ H ₂₀ O ₃	199,077		199,0	2,149 / B		RMN de ¹ H (400 MHz, acetona-d ₆): δ ppm 7,60 - 7,63 (m, 1 H) 7,55 - 7,60 (m, 2 H) 7,48 (dt, J = 7,8, 1,6 Hz, 1 H) 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,29 - 7,33 (m, 1 H) 7,10 - 7,16 (m, 2 H) 5,50 (t, J = 3,3 Hz, 1 H) 4,69 (d, J = 5,8 Hz, 2 H) 4,20 (t, J = 5,7 Hz, 1 H) 3,87 (ddd, J = 11,3, 9,2, 3,3 Hz, 1 H) 3,59 (ddt, J = 11,4, 4,3, 4,3 Hz, 1,2 Hz, 1 H) 1,93 - 2,03 (m, 1 H) 1,77 - 1,92 (m, 2 H) 1,53 - 1,73 (m, 3 H).
	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃	286,144		286,0	1,658 / B		RMN de ¹ H (400 MHz, acetona-d ₆): δ ppm 8,39 - 8,46 (m, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 7,91 (dt, J = 7,4, 1,6 Hz, 1 H) 7,82 - 7,88 (m, 1 H) 7,53 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1 H) 7,32 - 7,44 (m, 2 H) 5,58 (t, J = 3,1 Hz, 1 H) 4,71 (c, J = 6,2 Hz, 2 H) 4,22 (t, J = 5,9 Hz, 1 H) 3,86 (ddd, J = 11,2, 9,5, 3,1 Hz, 1 H) 3,57 - 3,67 (m, 1 H) 1,81 - 2,03 (m, 3 H) 1,55 - 1,76 (m, 3 H).

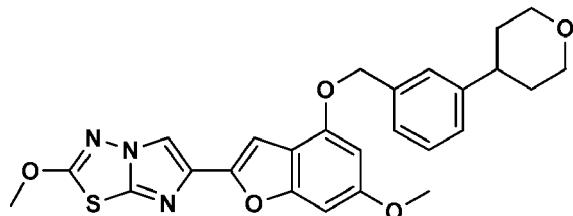
Ejemplos 88 a 91

Los siguientes Ejemplos adicionales se han preparado, aislado y caracterizado usando los métodos que se divulgan en los Ejemplos 86 y 87 empleando el alcohol bencílico apropiado que se ha expuesto en lo que antecede en la 5 presente memoria.

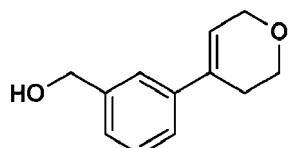
Ej	Estructura	Fórmula	Calc. [M + H] ⁺ <i>m/z</i>	HPLC Tiempo de Retención (min)/Método	CLEM [M + H] ⁺ <i>m/z</i>	RMN
88		C ₃₂ H ₃₉ N ₃ O ₆ S	584,1855	2,663 / B	584,1863	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8,38 (s, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,56 - 7,65 (m, 3 H) 7,42 - 7,52 (m, 2 H) 7,08 - 7,16 (m, 2 H) 6,99 (s, 1 H) 6,81 - 6,85 (m, 1 H) 6,56 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,52 (t, J = 3,3 Hz, 1 H) 5,31 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,72 - 3,82 (m, 4 H) 3,52 - 3,61 (m, 1 H) 1,69 - 1,96 (m, 3 H) 1,48 - 1,69 (m, 3 H).
89		C ₃₁ H ₃₈ N ₂ O ₆ S	585,1808	2,396 / B	585,1821	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8,43 (d, J = 2,3 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 7,98 (dt, J = 6,8, 2,1 Hz, 1 H) 7,93 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) 7,56 (d, J = 8,8, 2,9 Hz, 1 H) 7,47 - 7,54 (m, 2 H) 7,00 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,83 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1 H) 6,56 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) 5,63 (t, J = 3,1 Hz, 1 H) 5,33 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 3,73 - 3,78 (m, 1 H) 3,55 - 3,63 (m, 1 H) 1,72 - 1,97 (m, 3 H) 1,48 - 1,71 (m, 3 H).
90		C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O ₅ S	500,1275	2,388 / B	500,1292	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 9,56 (s, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,55 (dt, J = 7,3, 1,6 Hz, 1 H) 7,48 - 7,52 (m, 2 H) 7,39 - 7,47 (m, 2 H) 6,99 (s, 1 H) 6,83 - 6,88 (m, 2 H) 6,82 - 6,83 (m, 1 H) 6,56 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,30 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H).
91		C ₂₈ H ₃₀ N ₂ O ₅ S	501,1227	2,155 / B	501,1258	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 10,09 (s a, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,22 (d, J = 2,3 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 7,93 (ddd, J = 5,6, 3,4, 2,0 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 7,45 - 7,51 (m, 2 H) 7,25 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1 H) 6,99 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,83 (dd, J = 1,8, 1,0 Hz, 1 H) 6,55 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,32 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H).

Ejemplo 92

2-Metoxi-6-(6-metoxi-4-((3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)bencil)oxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-6][1,3,4]tiadiazol

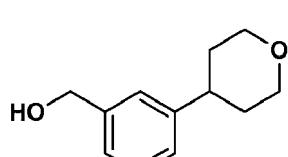


92A. (3-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)fenil)metanol



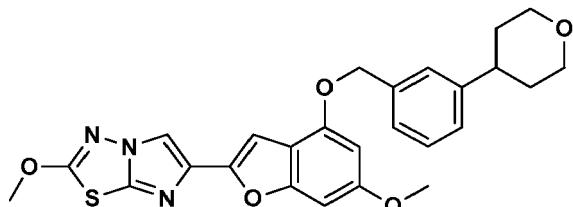
10 En un matraz de fondo redondo de 50 ml en una atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución de *n*-butil litio (1,45 M en hexanos, 1,90 ml, 2,76 mmol) gota a gota a una solución de diisopropilamina (0,39 ml, 2,74 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción a continuación se enfrió a -78 °C y se añadió lentamente una solución de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (0,23 ml, 2,481 mmol) en THF (7,5 ml) y la mezcla estuvo a -78 °C durante otras 2 h. A esta mezcla se añadió una solución de 2-(*N,N*-bis(trifluorometilsulfonil)amino)-5-cloropiridina (1,082 g, 2,76 mmol) en THF (5 ml) a lo largo de 15 min y la mezcla a continuación se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó durante 3 h. La reacción se inactivó a continuación con agua (15 ml) y la mezcla se extrajo con Et₂O (x 3). El extracto orgánico combinado se lavó de forma sucesiva con NaOH acuoso al 15 % y salmuera y a continuación este se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se cromatógrafió sobre una columna de gel de sílice (22 mm x 80 mm) que se eluyó con 0 a 20 % de EtOAc en hexanos. Esto dio trifluorometanosulfonato de 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo (0,307 g, 53 %) en forma de un aceite incoloro que se usó tal cual en la siguiente etapa. RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ ppm 6,01 (tt, J = 2,8, 1,5 Hz, 1 H) 4,25 (c, J = 3,0 Hz, 2 H) 3,88 (t, J = 5,5 Hz, 2 H) 2,48 (ttd, J = 5,5, 2,8, 1,4 Hz, 2 H). En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se añadieron el trifluorometanosulfonato de 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo obtenido (0,307 g, 1,322 mmol) y fluoruro de potasio (0,270 g, 4,65 mmol) a una solución de ácido (3-(hidroximetil)fenil)borónico (0,250 g, 1,645 mmol) en THF (7,5 ml) y el matraz se evació y se purgó con nitrógeno tres veces. Se añadió a continuación complejo de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) dicloruro - diclorometano (0,024 g, 0,029 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 66 h. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de CELITE® y se concentró. El residuo se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna REDISEP ® Gold de 24 g (elución con hexanos - EtOAc) para dar el compuesto del título (0,131 g, 52 %) como un aceite de color amarillento. LC (Método B): 1,614 min. CLEM (APCI): calc. para C₁₂H₁₃O [M + H]⁺ - H₂O m/z 173,096, encontrado 173,2. RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ ppm 7,46 (s, 1 H) 7,22 - 7,36 (m, 3 H) 6,21 (tt, J = 3,0, 1,5 Hz, 1 H) 4,64 (d, J = 5,9 Hz, 2 H) 4,24 (c, J = 3,0 Hz, 2 H) 4,17 (t, J = 5,7 Hz, 1 H) 3,86 (t, J = 5,5 Hz, 2 H) 2,49 (ttd, J = 5,4, 2,8, 1,6 Hz, 2 H).

35 92B. (3-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)metanol



40 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, una mezcla de (3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil)metanol (0,101 g, 0,531 mmol) y paladio al 5 % sobre carbono (0,033 g, 0,016 mmol) en etanol (10 ml) se hidrogenó (1 atm de H₂) durante 45 min. La mezcla se filtró a través de CELITE®, la torta del filtro se aclaró con acetato de etilo y el filtrado se concentró. El residuo se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 12 g (elución con hexanos - EtOAc) para dar el compuesto del título (0,070 g, 69 %) en forma de un aceite amarillento. LC (Método B): 2,157 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₈H₂₅N₄O₅S [M + H]⁺ m/z 529,1546, encontrado 529,1581. RMN de ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ ppm 7,22 - 7,30 (m, 2 H) 7,16 - 7,21 (m, 1 H) 7,13 (dt, J = 7,5, 1,3 Hz, 1 H) 4,62 (d, J = 5,9 Hz, 2 H) 4,11 (t, J = 5,9 Hz, 1 H) 3,97 (dt, J = 11,3, 3,1 Hz, 2 H) 3,42 - 3,52 (m, 2 H) 2,75 - 2,78 (m, 1 H) 1,69 - 1,77 (m, 4 H).

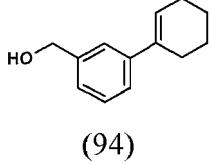
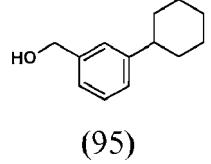
Ejemplo 92. 2-Metoxi-6-(6-metoxi-4-((3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)bencil)oxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



En un matraz de fondo redondo de 35 ml en una atmósfera de nitrógeno, una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,141 g, 0,559 mmol) en THF (2,5 ml) se añadió gota a gota a lo largo de 10 min a una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (el Ejemplo 1G, 0,073 g, 0,230 mmol), (3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)metanol (0,070 g, 0,364 mmol) y tri-n-butilfosfina (0,145 ml, 0,588 mmol) en THF seco (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó una vez con NaHCO₃ acuoso saturado, una vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentró. El residuo se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna REDISEP ® Gold de 24 g (elución con CH₂Cl₂ - EtOAc) para dar el compuesto del título (0,066 g, 58 %) en forma de un sólido de color blanco, después de la liofilización a partir de acetonitrilo - agua. LC (Método B): 2,436 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₆H₂₆N₃O₅S [M + H]⁺ m/z 492,1593, encontrado 492,1633. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,38 (s, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,32 - 7,38 (m, 2 H) 7,22 - 7,27 (m, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 6,80 - 6,85 (m, 1 H) 6,54 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,22 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,90 - 3,99 (m, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,38 - 3,49 (m, 2 H) 2,80 (tt, J = 10,6, 5,3 Hz, 1 H) 1,60 - 1,76 (m, 4 H).

Preparación de Alcoholes

Los siguientes alcoholes adicionales se prepararon de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Ejemplo 92.

Estructura (Empleada en la preparación del compuesto tal como se indica)	Fórmula	Calc. [M + H] ⁺ - H ₂ O m/z	CLEM [M + H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC Tiempo de Retención (min) / Método	RMN
 (94)	C ₁₃ H ₁₆ O	171,1168	171,2	2,132 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, acetona-d ₆): δ ppm 7,40 (s, 1 H) 7,24 - 7,29 (m, 2 H) 7,17 - 7,24 (m, 1 H) 6,12 (tt, J = 4,1, 1,7 Hz, 1 H) 4,62 (d, J = 6,3 Hz, 2 H) 4,11 (t, J = 5,9 Hz, 1 H) 2,36 - 2,44 (m, 2 H) 2,15 - 2,23 (m, 2 H) 1,72 - 1,81 (m, 2 H) 1,60 - 1,69 (m, 2 H).
 (95)	C ₁₃ H ₁₈ O	173,1325	173,2		RMN de ¹ H (400 MHz, acetona-d ₆): δ ppm 7,19 - 7,26 (m, 2 H) 7,12 - 7,17 (m, 1 H) 7,09 (dt, J = 7,4, 1,6 Hz, 1 H) 4,60 (d, J = 5,9 Hz, 1 H) 4,07 (t, J = 5,7 Hz, 1 H) 2,43 - 2,57 (m, 1 H) 1,78 - 1,87 (m, 4 H) 1,69 - 1,78 (m, 1 H) 1,34 - 1,54 (m, 4 H) 1,23 - 1,34 (m, 1 H).

Ejemplos 93 a 95

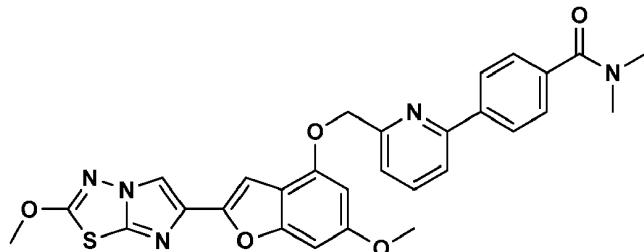
Los siguientes Ejemplos adicionales se han preparado, aislado y caracterizado usando el método que se divulga en el Ejemplo 92 empleando el alcohol apropiado que se ha expuesto en lo que antecede en la presente memoria en la presente memoria.

Ej.	Estructura	Fórmula	Calc. [M + H] ⁺ <i>m/z</i>	HPLC Tiempo de Retención (min)/ Método	CLEM [M + H] ⁺ <i>m/z</i>	RMN
93		C ₂₆ H ₂₃ N ₃ O ₅ S	490,1437	2,449 / B	490,1453	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,38 (s, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,35 - 7,46 (m, 3 H) 6,98 (d, J = 0,8 Hz, 1 H) 6,83 (dd, J = 1,8, 1,0 Hz, 1 H) 6,53 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 6,25 - 6,32 (m, 1 H) 5,25 (s, 2 H) 4,23 (c, J = 2,7 Hz, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,83 (t, J = 5,5 Hz, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 2,43 - 2,48 (m, 2 H).
94		C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₄ S	488,1644	2,726 / B	488,1651	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,38 (s, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,33 - 7,40 (m, 3 H) 6,97 (s, 1 H) 6,80 - 6,85 (m, 1 H) 6,53 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) 6,18 (tt, J = 3,8, 2,1 Hz, 1 H) 5,24 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 2,34 - 2,43 (m, 2 H) 2,13 - 2,23 (m, 2 H) 1,67 - 1,79 (m, 2 H) 1,55 - 1,66 (m, 2 H).
95		C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₄ S	490,1801	2,751 / B	490,1809	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8,38 (s, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 3 H) 7,20 (dt, J = 6,0, 2,1 Hz, 1 H) 6,93 - 6,98 (m, 1 H) 6,80 - 6,85 (m, 1 H) 6,53 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 5,21 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 2,52 - 2,56 (m, 1 H) 1,79 (d, J = 8,6 Hz, 4 H) 1,64 - 1,74 (m, 1 H) 1,30 - 1,49 (m, 4 H) 1,14 - 1,30 (m, 1 H).

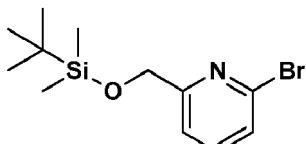
Ejemplo 96

4-((6-Metoxi-2-(2-metoximidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)piridin-2-il)-*N,N*-dimetilbenzamida

5



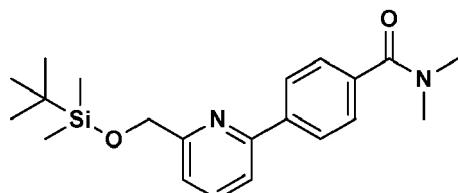
96A. 2-Bromo-6-(((terc-butildimethylsilyl)oxi)metil)piridina



10

En un matraz de fondo redondo de 25 ml en una atmósfera de nitrógeno, se añadió *terc*-butilclorodimetilsilano (1,54 g, 10,22 mmol) a una solución de (6-bromopiridin-2-il)metanol (1,27 g, 6,75 mmol) e imidazol (0,545 g, 8,01 mmol) en DMF (8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. A continuación, la mezcla se diluyó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo (x 3). El extracto orgánico combinado se lavó una vez con agua, una vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentró. El residuo obtenido se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna de 80 g SILICYCLE® (elución con hexanos - EtOAc) para dar el material del título (1,97 g, 96 %) como un líquido incoloro. LC (Método B): 2,422 min. CLEM (APCI): calc. para C₁₂H₂₁BrNOSi [M + H]⁺ *m/z* 302,057, encontrado 302,0. RMN de ¹H (400 MHz, MeOH-d₄): δ 7,71 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,51 (dd, J = 0,78, 7,83 Hz, 1 H), 7,46 (dd, J = 0,78, 7,83 Hz, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 0,97 (s, 9 H), 0,14 (s, 6 H).

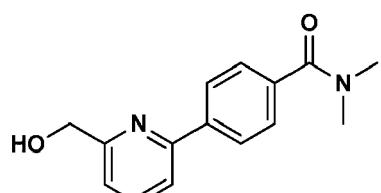
96B. 4-((6-((tert-Butildimethylsilyl)oxi)metil)piridin-2-il)-*N,N*-dimetilbenzamida



25

En un vaso de presión de 75 ml, una solución de 2-bromo-6-(((tertbutildimethylsilyl)oxi)-metil)piridina (0,197 g, 0,652 mmol), ácido (4-(dimetilcarbamoyl)fenil)borónico (0,197 g, 1,021 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,032 g, 0,039 mmol) en una mezcla de tolueno (6 ml) y etanol (2 ml) se purgó con una corriente de burbujas de nitrógeno durante 15 min. A esta mezcla se añadió carbonato de sodio acuoso (2 M, 0,41 ml, 0,82 mmol) y la mezcla se calentó a 95 °C durante una noche. La mezcla enfriada se diluyó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo (x 3). El extracto orgánico combinado se lavó una vez con NaHCO₃ acuoso saturado, una vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentró. El residuo obtenido se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna de 25 g Innoflash (elución con CH₂Cl₂ - EtOAc) para dar el material del título (0,214 g, 89 %) en forma de un aceite de color amarillo. LC (Método B): 2,330 min. CLEM (APCI): calc. para C₂₁H₃₁N₂O₂Si [M + H]⁺ *m/z* 371,215, encontrado 371,2. RMN de ¹H (400 MHz, MeOH-d₄): δ 8,09 (d, J = 7,83 Hz, 2 H), 7,91 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,49 - 7,58 (m, 3 H), 4,89 (s, 2 H), 3,13 (s, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 0,99 (s, 9 H), 0,17 (s, 6 H).

96C. 4-(6-(Hidroximetil)piridin-2-il)-*N,N*-dimetilbenzamida

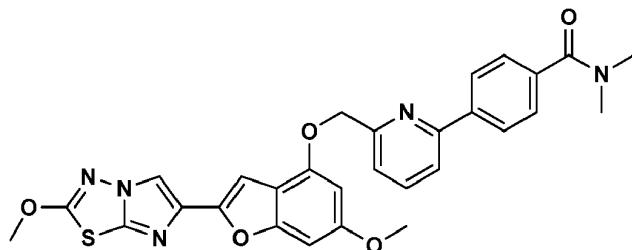


40

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, una solución de 4-(6-((tertbutildimetilsilil)oxi)-metil)piridin-2-il)-N,N-dimetilbenzamida (0,214 g, 0,578 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (0,45 ml, 2,76 mmol) en THF seco (8 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 19 h. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 5 ml de metanol y la mezcla se concentró. El concentrado se diluyó con acetato de etilo y la solución se lavó una vez con NaHCO₃ acuoso saturado, una vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentró. El residuo obtenido se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna de 12 g Innoflash (elución con CH₂Cl₂ - EtOAc) para dar el compuesto del título (0,121 g, 82 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método B): 1,110 min. CLEM (APCI): calc. para C₁₅H₁₇N₂O₂ [M + H]⁺ m/z 257,129, encontrado 257,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,39 (s, 1 H), 8,15 - 8,21 (m, 2 H), 7,96 - 8,02 (m, 2 H), 7,57 - 7,64 (m, 1 H), 7,50 - 7,57 (m, 2 H), 7,07 (s, 1 H), 6,85 (dd, J = 0,98, 1,76 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 1,96 Hz, 1 H), 5,42 (s, 2 H), 4,21 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,01 (s a, 3 H), 2,95 (s a, 3 H).

Ejemplo 96. 4-(6-((6-Metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)piridin-2-il)-N,N-dimetilbenzamida

15

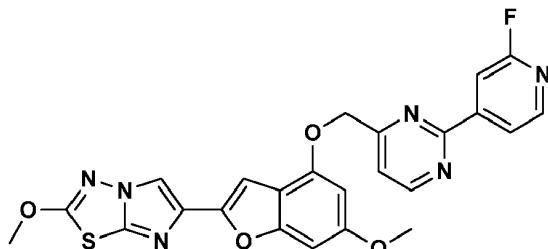


En un matraz de fondo redondo de 25 ml, una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (el Ejemplo 1G, 0,050 g, 0,158 mmol), 4-(6-(hidroximetil)piridin-2-il)-N,N-dimetilbenzamida (0,051 g, 0,199 mmol) y tri-*n*-butilfosfina (0,12 ml, 0,486 mmol) se mantuvo a alto vacío durante 10 min, se retrorrellenó con nitrógeno y se suspendió en THF seco (1,5 ml). Una solución de 1,1'-azodicarbonil)dipiperidina (0,095 g, 0,377 mmol) en THF (1,5 ml) se añadió a continuación gota a gota a lo largo de 10 min y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó una vez con NaHCO₃ acuoso saturado, una vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentró. El residuo se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna REDISEP ® Gold de 24 g (elución con CH₂Cl₂ - EtOAc) para dar el compuesto del título (0,068 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco, después de la liofilización a partir de acetonitrilo - agua. LC (Método B): 2,237 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₉H₂₆N₅O₅S [M + H]⁺ m/z 556,1655, encontrado 556,1649. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,39 (s, 1 H), 8,15 - 8,21 (m, 2 H), 7,96 - 8,02 (m, 2 H), 7,57 - 7,64 (m, 1 H), 7,50 - 7,57 (m, 2 H), 7,07 (s, 1 H), 6,85 (dd, J = 0,98, 1,76 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 1,96 Hz, 1 H), 5,42 (s, 2 H), 4,21 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,01 (s a, 3 H), 2,95 (s a, 3 H).

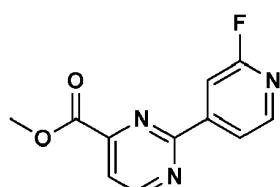
Ejemplo 97

6-(4-((2-(2-Fluoropiridin-4-il)pirimidin-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol

35



97A. 2-(2-Fluoropiridin-4-il)pirimidina-4-carboxilato de metilo



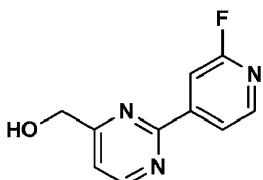
40

En un vaso de presión de 15 ml, una solución de metil 2-cloropirimidina-4-carboxilato (0,048 g, 0,278 mmol), ácido (2-fluoropiridin-4-il)borónico (0,060 g, 0,426 mmol) y Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,013 g, 0,016 mmol) en una mezcla de tolueno (4 ml) y etanol (3 ml) se desgasificó a alto vacío y se retrorrellenó con nitrógeno tres veces. Una solución

acuosa de carbonato de sodio (2 M, 0,18 ml, 0,360 mmol) se añadió a continuación y la mezcla se calentó a 105 °C durante una noche. La mezcla enfriada se diluyó con agua y la mezcla resultante se lavó con acetato de etilo (x 3).

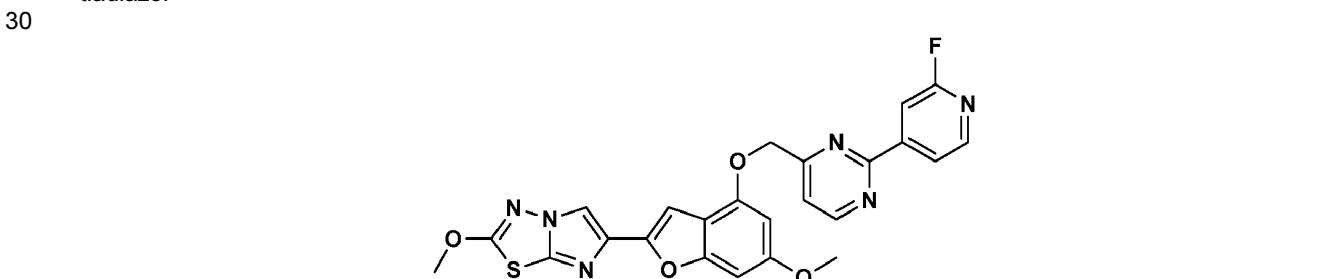
La capa acuosa se separó, se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo (x 1) y a continuación diclorometano (x 2). El extracto orgánico combinado se lavó una vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo en bruto se recogió en THF (3 ml) y se trató con una solución de diazometano (0,77 M en Et₂O, 1 ml, 0,77 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 64 h. Los volátiles se retiraron a continuación al vacío y el residuo se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna de 4 g REDISEP® (elución con hexanos - EtOAc) para dar el compuesto del título (0,020 g, 31 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método B): 1,691 min. CLEM (APCI): calc. para C₁₁H₉FN₃O₂ [M + H]⁺ m/z 234,067, encontrado 234,2. RMN de ¹H (400 MHz, MeOH-d₄): δ 9,20 (d, J = 4,70 Hz, 1 H), 8,33 - 8,41 (m, 2 H), 8,10 (s, 1 H), 8,08 (d, J = 4,70 Hz, 1 H), 4,06 (s, 3 H).

97B. (2-(2-Fluoropiridin-4-il)pirimidin-4-il)metanol



En un matraz de fondo redondo de 25 ml en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se añadieron borohidruro de sodio (0,007 g, 0,185 mmol) y metanol (0,01 ml, 0,25 mmol) a una solución de 2-(2-fluoropiridin-4-il)pirimidina-4-carboxilato de metilo (0,020 g, 0,086 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se volvió a enfriar en un baño de hielo y se inactivó mediante la adición gota a gota de NH₄Cl acuoso saturado. El producto se extrajo con acetato de etilo (x 3) y el extracto orgánico combinado se lavó una vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo en bruto se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna de 4 g REDISEP® (elución con hexanos - EtOAc) para dar el compuesto del título (0,012 g, 65 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método B): 1,406 min. CLEM (APCI): calc. para C₁₀H₉FN₃O [M + H]⁺ m/z 206,072, encontrado 206,2. RMN de ¹H (400 MHz, MeOH-d₄): δ 8,92 (d, J = 5,09 Hz, 1 H), 8,35 (d, J = 5,48 Hz, 1 H), 8,29 (td, J = 1,47, 5,28 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,64 (d, J = 5,09 Hz, 1 H), 4,79 (s, 2 H).

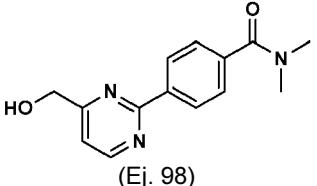
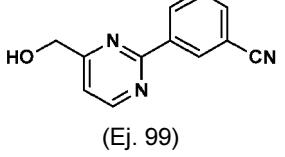
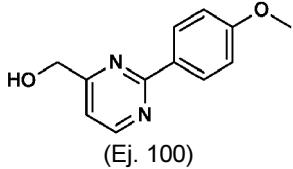
Ejemplo 97. 6-(4-((2-(2-fluoropiridin-4-il)pirimidin-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



En un matraz de fondo redondo de 25 ml, una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (el Ejemplo 1G, 0,014 g, 0,044 mmol), (2-(2-fluoropiridin-4-il)pirimidin-4-il)metanol (0,011 g, 0,054 mmol) y tri-n-butilfosfina (0,040 ml, 0,162 mmol) se mantuvo a alto vacío durante 10 min, a continuación el matraz se retrorellenó con nitrógeno y se añadió THF seco (1 ml). Una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,035 g, 0,139 mmol) en THF seco (1 ml) se añadió a continuación gota a gota a lo largo de 10 min y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y la mezcla se lavó una vez con NaHCO₃ acuoso saturado, una vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó dos veces sobre el aparato ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 12 g (elución con CH₂Cl₂ - EtOAc, a continuación con hexanos - EtOAc) para dar el compuesto del título (0,0057 g, 26 %) en forma de un sólido de color blanco, después de la liofilización a partir de acetonitrilo - agua. LC (Método B): 2,507 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₄H₁₈FN₆O₄ [M + H]⁺ m/z 505,1094, encontrado 505,1092. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,07 (d, J = 5,09 Hz, 1 H), 8,47 (d, J = 5,09 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,24 (td, J = 1,66, 5,28 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,85 (d, J = 5,09 Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 6,58 (d, J = 1,57 Hz, 1 H), 5,50 (s, 2 H), 4,21 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H).

Preparación de Alcoholes

Los siguientes alcoholes intermedios adicionales se prepararon de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Ejemplo 97.

Estructura (Empleada en la preparación del Ejemplo tal como se indica)	Fórmula	Calc. [M + H] ⁺ <i>m/z</i>	CLEM [M + H] ⁺ <i>m/z</i>	HPLC Tiempo de Retención (min) / Método	RMN
 (Ej. 98)	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂	258,1237	258,2	1,362 / B	
 (Ej. 99)	C ₁₂ H ₉ N ₃ O	212,0818	212,2	1,581 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄): δ 8,86 (d, J = 5,48 Hz, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,74 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,69 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 5,09 Hz, 1 H), 4,78 (s, 2 H).
 (Ej. 100)	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂	217,0972	217,2	1,595 / B	RMN de ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄): δ 8,74 (d, J = 5,09 Hz, 1 H), 8,31 - 8,38 (m, 2 H), 7,42 (d, J = 5,09 Hz, 1 H), 6,98 - 7,05 (m, 2 H), 4,72 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H).

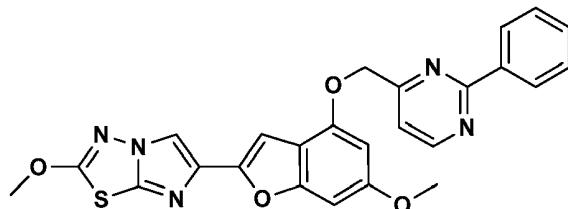
Ejemplos 98 a 100

5 Los siguientes Ejemplos adicionales se han preparado, aislado y caracterizado de acuerdo con el método que se divulga en el Ejemplo 97.

Ej.	Estructura	Fórmula	Calc. [M + H] ⁺ <i>m/z</i>	HPLC Tiempo de Retención (min) / Método	CLEM [M + H] ⁺ <i>m/z</i>	RMN
98		C ₂₈ H ₄₂ N ₆ O ₅ S	557,1607	2,337 / B	557,1598	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.98 (d, J = 5,09 Hz, 1 H), 8.43 - 8.49 (m, 2 H), 8.40 (s, 1 H), 7.69 (d, J = 5,09 Hz, 1 H), 7.54 - 7.60 (m, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 6.85 - 6.89 (m, 1 H), 6.57 (d, J = 1,96 Hz, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 4.21 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.01 (s a, 3 H), 2.94 (s a, 3 H).
99		C ₂₆ H ₄₀ N ₆ O ₄ S	511,1189	2,517 / B	511,1163	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.00 (d, J = 5,09 Hz, 1 H), 8.67 - 8.73 (m, 2 H), 8.39 (s, 1 H), 8.03 (d, J = 7,43 Hz, 1 H), 7.78 (t, J = 8,02 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 5,09 Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 4.21 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H).
100		C ₂₆ H ₄₂ N ₅ O ₅ S	516,1342	2,550 / B	516,1316	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.88 (d, J = 5,09 Hz, 1 H), 8.34 - 8.41 (m, 3 H), 7.56 (d, J = 5,09 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.0 - 7.11 (m, 2 H), 6.87 (s, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 5.42 (s, 2 H), 4.21 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H).

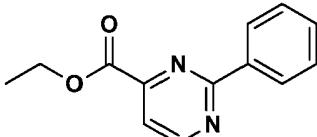
Ejemplo 101

2-Metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-fenilpirimidin-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



5

101A. 2-Fenilpirimidina-4-carboxilato de etilo

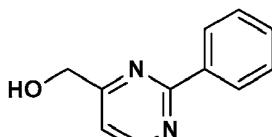


10

A una solución enfriada con hielo de clorhidrato de benzoimidamida (0,156 g, 0,996 mmol) en etanol (5 ml) se añadió gota a gota una solución de 2-metilpropan-2-olato de litio (1 M en THF, 1 ml, 1,00 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min y a continuación se añadió 4-etoxi-2-oxobut-3-enoato de (*E*)-etilo (0,223 g, 1,295 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a 140 °C (microondas) durante 20 min. La mezcla oscura resultante se concentró en el evaporador rotatorio y el residuo se repartió entre acetato de etilo (40 ml) y salmuera (20 ml). La capa acuosa se separó y se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 20 ml) y el extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. El residuo obtenido se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 12 g (elución con hexanos - EtOAc) para dar el compuesto del título (0,048 g, 21 %) en forma de un sólido. LC (Método F): 2,099 min. CLEM (APCI): calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ [M + H]⁺ *m/z* 229,097, encontrado 229,2. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,03 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,54 (dd, *J* = 6,7, 3,1 Hz, 2 H), 7,85 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 7,47 - 7,57 (m, 3 H), 4,53 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 1,49 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H).

20

101B: (2-Fenilpirimidin-4-il)metanol



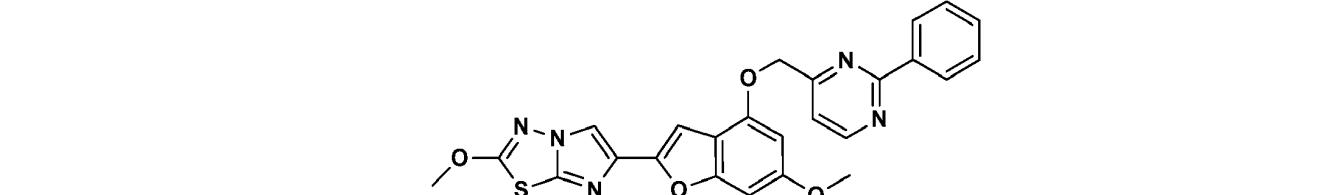
25

Una solución enfriada con hielo de 2-fenilpirimidina-4-carboxilato de etilo (0,048 g, 0,210 mmol) en THF (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con NaBH_4 (0,032 g, 0,841 mmol) y metanol (0,051 ml, 1,262 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 12 h, después de que la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La solución turbia resultante se volvió a enfriar en un baño de hielo y se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (10 ml) y se diluyó con acetato de etilo (40 ml). La capa acuosa se separó y se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 20 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó a continuación sobre sulfato de magnesio anhídrido. La evaporación del disolvente dio un residuo oleoso que se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna de 4 g REDISEP® Gold (elución con hexanos - EtOAc) para dar el compuesto del título (0,034 g, 87 %) en forma de un aceite. LC (Método F): 1,688 min. CLEM (APCI): calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ [M + H]⁺ *m/z* 187,087, encontrado 187,2. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,77 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,42 - 8,54 (m, 2 H), 7,48 - 7,56 (m, 3 H), 7,18 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 4,79 - 4,87 (m, 2 H), 3,62 (t, *J* = 5,1 Hz, 1 H).

30

Ejemplo 101. 2-Metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-fenilpirimidin-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

35



40

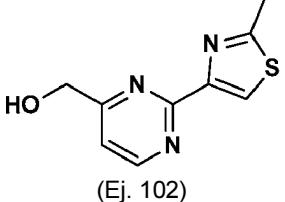
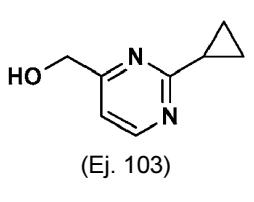
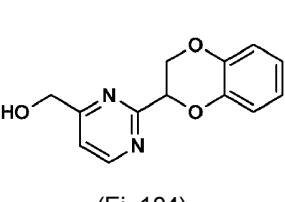
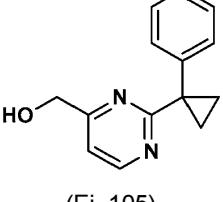
Una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (0,050 g, 0,158 mmol) y tri-n-butilfosfina (0,194 ml, 0,788 mmol) se bombeó a alto vacío durante 20 min. A esta mezcla se añadió a continuación,

a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, una solución de (2-fenilpirimidin-4-il)metanol (0,0323 g, 0,173 mmol) en THF (4 ml), seguido de la adición gota a gota de una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,099 g, 0,394 mmol) en THF (3 ml) durante 20 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h más y a continuación esta se diluyó con diclorometano (75 ml), se lavó dos veces con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y por último se secó (MgSO₄). La evaporación del disolvente dio un semi-sólido que se purificó sobre un aparato ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 12 g (elución con hexanos - EtOAc) para dar el producto ligeramente impuro. Este material se volvió a purificar sobre un aparato ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 12 g (elución con diclorometano - EtOAc) y el material obtenido se trituró adicionalmente con acetonitrilo (1 ml) y el sólido resultante se liofilizó a partir de acetonitrilo - agua para dar el compuesto del título (0,046 g, 60,1 %) en forma de un sólido. LC (Método F): 2,692 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₅H₂₀N₅O₄S [M + H]⁺ m/z 486,1236, encontrado 486,1217. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,95 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,41 - 8,46 (m, 2 H), 8,40 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,50 - 7,59 (m, 3 H), 7,11 - 7,17 (m, 1 H), 6,87 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 4,21 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H).

5
10

15 Preparación de Alcoholes

Los siguientes alcoholes intermedios adicionales se prepararon de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Ejemplo 101.

Estructura (Empleada en la preparación del Ejemplo tal como se indica)	Fórmula	Calc. [M + H] ⁺ m/z	CLEM [M + H] ⁺ m/z	HPLC Tiempo de Retención (min) / Método	RMN
 (Ej. 102)	C ₉ H ₉ N ₃ OS	208,0539	208,0		RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,81 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 4,85 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,22 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 2,85 (s, 3 H).
 (Ej. 103)	C ₈ H ₁₀ N ₂ O	151,0866	151,2	0,889 / F	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,51 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,97 - 7,03 (m, 1 H), 4,69 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,55 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 2,27 (tt, J = 7,9, 4,8 Hz, 1 H), 1,14 - 1,21 (m, 2 H), 1,07 - 1,14 (m, 2 H).
 (Ej. 104)	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃	245,0921	245,2	1,739 / F	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,77 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,05 - 7,12 (m, 1 H), 6,83 - 6,96 (m, 3 H), 5,43 (dd, J = 6,8, 2,5 Hz, 1 H), 4,80 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 4,63 (dd, J = 11,3, 2,3 Hz, 1 H), 4,48 (dd, J = 11,3, 7,0 Hz, 1 H), 3,08 (t, J = 5,3 Hz, 1 H).
 (Ej. 105)	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O	227,1179	227,2	1,794 / F	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,51 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,40 - 7,47 (m, 2 H), 7,33 - 7,40 (m, 2 H), 7,28 - 7,33 (m, 1 H), 6,93 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 4,63 (d, J = 4,7 Hz, 2 H), 3,59 (t, J = 4,9 Hz, 1 H), 1,73 - 1,81 (m, 2 H), 1,46 (c, J = 3,8 Hz, 2 H).

20

Ejemplos 102 a 105

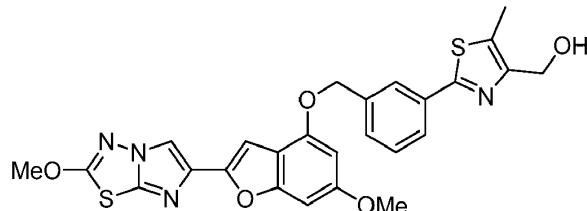
Los siguientes Ejemplos adicionales se han preparado, aislado y caracterizado de acuerdo con el método que se divulga en el Ejemplo 101.

25

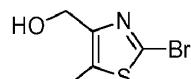
Ej.	Estructura	Fórmula	Calc. [M + H] ⁺ <i>m/z</i>	HPLC Tiempo de Retención (min) / Método	CLEM [M + H] ⁺ <i>m/z</i>	RMN
102		C ₂₃ H ₁₈ N ₆ O ₄ S ₂	507,0904	507,0892	2,637 / F	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,90 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,64 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 6,87 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 5,41 (s, 2 H), 4,21 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 2,75 (s, 3 H).
103		C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	450,1231	450,1218	2,585 / F	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,66 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,44 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 6,85 (dd, J = 1,8, 1,0 Hz, 1 H), 6,48 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 4,21 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 2,15 - 2,26 (m, 1 H), 0,95 - 1,11 (m, 4 H).
104		C ₂₇ H ₂₁ N ₅ O ₆ S	544,1285	544,1312	2,643 / F	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,90 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,99 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1 H), 6,80 - 6,94 (m, 4 H), 6,53 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 5,46 (dd, J = 6,7, 2,3 Hz, 1 H), 5,39 (d, J = 2,7 Hz, 2 H), 4,62 (dd, J = 11,5, 2,5 Hz, 1 H), 4,44 (dd, J = 11,7, 6,7 Hz, 1 H), 4,21 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H).
105		C ₂₈ H ₂₃ N ₅ O ₄ S	526,1544	526,1684	2,665 / F	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,63 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,44 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,27 - 7,39 (m, 4 H), 7,19 - 7,27 (m, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 6,79 - 6,88 (m, 1 H), 6,47 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 4,21 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 1,64 (c, J = 3,4 Hz, 2 H), 1,30 - 1,39 (m, 2 H).

Ejemplo 106

(2-((3-(((6-Metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)methyl)fenil)-5-metiltiazol-4-il)metanol

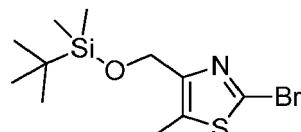


106A. (2-Bromo-5-metiltiazol-4-il)metanol



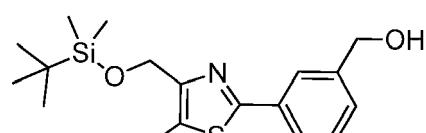
Una solución de 2-bromo-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo (1,00 g, 4,24 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y se trató con metanol (0,343 ml, 8,47 mmol) seguido de borohidruro de litio (0,185 g, 8,47 mmol), añadidos ambos todo al mismo tiempo. Después de 30 min, el baño de enfriamiento se retiró y la solución de color amarillo resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a 0 °C, se inactivó con ácido acético (6 gotas) y agua (1 ml) y se agitó vigorosamente durante 10 min. La mezcla resultante se diluyó a continuación con diclorometano (200 ml), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico. La concentración a presión reducida dio el compuesto del título (0,83 g, 94 %) en forma de un sólido de color blanco que se usó tal cual en la siguiente etapa. HRMS (ESI): Calc. para C_5H_7BrNOS [M + H]⁺ m/z 207,9426; hallado 207,9424. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4,63 (s, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,30 (s a, 1 H).

106B. 2-Bromo-4-(((terc-butildimethylsilyl)oxi)methyl)-5-metiltiazol



En un matraz de fondo redondo de 250 ml, una solución de (2-bromo-5-metiltiazol-4-il)metanol en bruto (0,825 g, 3,96 mmol) en DMF (10 ml) se mantuvo al vacío (2 mbar) durante 10 min. El matraz se enjuagó a continuación con nitrógeno y se cargó con imidazol (0,540 g, 7,93 mmol), seguido de TBS-Cl (0,896 g, 5,95 mmol), añadidos ambos en una porción. La solución transparente resultante se agitó a 23 °C durante 18 h antes de que el DMF se evaporara a presión reducida y el residuo se repartió con acetato de etilo - bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y se concentró al vacío. El aceite resultante se cromatógrafió sobre gel de sílice (3 x 12 cm, elución con tolueno) para dar el compuesto del título (1,05 g, 82 %) en forma de un aceite transparente. CLEM (APCI): calc. para $C_{11}H_{21}BrNOSSi$ [M + H]⁺ m/z 322,03, encontrado 322,0. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm 4,64 (s, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 0,81 (s, 9 H), 0,00 (s, 6 H).

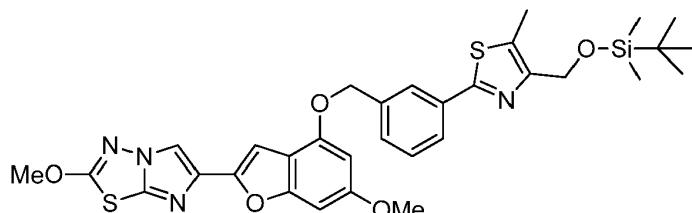
106C. (3-((terc-Butildimethylsilyl)oxi)methyl)-5-metiltiazol-2-il)fenil)metanol



En un vial de presión de vidrio de 75 ml, una mezcla de 2-bromo-4-(((terc-butildimethylsilyl)oxi)methyl)-5-metiltiazol (0,400 g, 1,241 mmol), ácido (3-(hidroximetil)fenil)borónico (0,283 g, 1,861 mmol) en tolueno (14 ml) y EtOH (4 ml) se trató con Na_2CO_3 2 M (0,745 ml, 1,489 mmol) y la mezcla heterogénea resultante se lavó abundantemente con nitrógeno durante 10 min. A continuación, se añadió Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,061 g, 0,074 mmol) y el vial sellado se calentó a 95 °C durante 3 h. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y se concentró al vacío. El jarabe de color pardo que se obtuvo se cromatógrafió sobre gel de sílice (elución en gradiente con toluenoacetato de etilo, 9:1 a 7:3) para dar 0,365 g (84 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC (Método B): 2,375 min. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7,89 (s a, 1

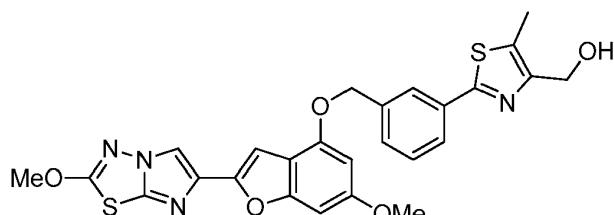
H), 7,78 - 7,82 (m 1H), 7,37 - 7,45 (m, 2 H), 4,85 (s, 2 H), 4,76 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 1,73 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 0,94 (s, 9 H), 0,13 (s, 6 H).

5 106D. 6-(4-((3-(4-(((tert-Butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)bencil)oxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxi
imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



Una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (el Ejemplo 1G, 0,070 g, 0,221 mmol) y (3-(4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)fenil)metanol (0,081 g, 0,232 mmol) en un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un embudo de adición se mantuvo al vacío durante 5 min. El matraz se enjuagó a continuación con nitrógeno y se cargó con tetrahidrofurano seco (8 ml) y tri-n-butilfosfina (0,110 ml, 0,441 mmol), añadidos en una porción. A esta mezcla heterogénea se añadió una solución de (E)-diazeno-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona) (0,067 g, 0,265 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml), gota a gota a lo largo de 1 h. Después de agitar a temperatura ambiente durante otras 4 h, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar un residuo vítreo de color amarillo claro. Este residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice (elución con tolueno - acetato de etilo, 95:5 a 9:1) para dar 0,116 g (66 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC (Método B): 2,829 min. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,97 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,44 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,71 (s a, 1 H), 6,41 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 4,86 (s, 2 H), 4,21 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 0,93 (s, 9 H), 0,13 (s, 6 H).

Ejemplo 106. (2-(3-((6-Metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)fenil)-5-metiltiazol-4-il)metanol

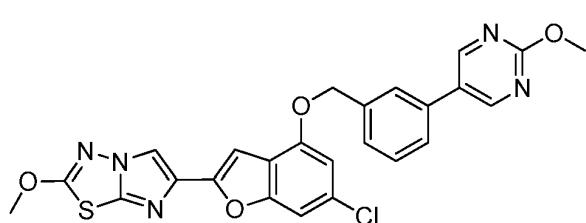


En un matraz de fondo redondo de 100 ml, una solución de 6-(4-((3-(4-((terc-butildimetsilsil)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)bencil)oxi)-6-metoxibenzo furan-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,090 g, 0,139 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se trató con trihidrofluoruro de trietilamina (0,11 ml, 0,69 mmol), añadido todo al mismo tiempo, y la solución transparente resultante se agitó a 23 °C durante 18 h. La reacción se inactivó a continuación con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) y diclorometano (100 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. La fase acuosa se separó y se retroextrajo con diclorometano (2 x 30 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y se concentró al vacío para dar un sólido de color blanco. Este material se cristalizó en acetonitrilo para dar 0,069 g (93 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC (Método B): 2,456 min. HRMS (ESI): Calc. para $C_{26}H_{23}N_4O_5S_2$ [M + H]⁺ *m/z* 535,1104; hallado 535,1114. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,40 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,84 (d a, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,58 (d a, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,54 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,02 (d a, 1 H), 6,84 - 6,87 (m, 1 H), 6,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 5,13 (t, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 4,55 (d, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 4,22 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H).

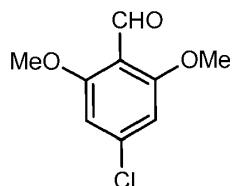
Ejemplo 107

6-(6-Cloro-4-(((3-(2-metoxipirimidin-5-il)bencil)oxi)benzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

45

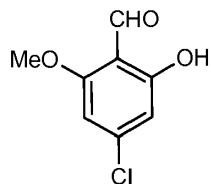


107A. 4-Cloro-2,6-dimetoxibenzaldehido



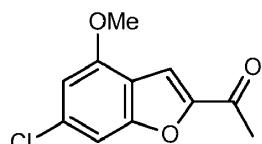
- 5 Una solución de 1-cloro-3,5-dimetoxibenceno (5 g, 29,0 mmol) y TMEDA (4,37 ml, 29,0 mmol) en éter dietílico (100 ml, 962 mmol) a -78 °C en una atmósfera de N₂ se cargó con BuLi (19,91 ml, 31,9 mmol) gota a gota durante un periodo de 30 minutos usando una bomba de jeringa. Después de agitar durante 4 horas a -78 °C, se añadió DMF y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 1,5 horas después de que se añadiera HCl 1 N (~30 ml) (todos ellos a -78 °C). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante un aparato ISCO usando hexanos / EtOAc como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a sequedad para dar el material del título (1,97 g, 9,82 mmol, 33,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC (Método B): 1,924 min. CLEM (APCI): calc. para C₉H₁₀ClO₃ [M + H]⁺ m/z 201,03, encontrado 201,0. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 10,28 (s, 1 H), 6,87 (s, 2 H), 3,86 (s, 6 H).
- 10 15

107B. 4-Cloro-2-hidroxi-6-metoxibenzaldehido



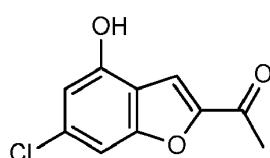
- 20 A una solución agitada de 4-cloro-2,6-dimetoxibenzaldehido (1,95 g, 9,72 mmol) en DCM (20 ml, 311 mmol) a -78 °C se añadió lentamente tribromuro de boro (9,72 ml, 9,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10 minutos a continuación se calentó hasta t. a. y se agitó durante 1 hora al tiempo que se supervisaba el avance de la reacción por CLEM. Una vez que todo el material de partida se hubo consumido, la reacción se interrumpió con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad para dar el material del título (1,79 g, 9,59 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido de color púrpura. LC (Método B): 2,199 min. CLEM (APCI): calc. para C₈H₈ClO₃ [M + H]⁺ m/z 187,02, encontrado 187,0. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 11,89 (s, 1 H), 10,20 (s, 1 H), 6,75 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,66 (m, 1 H), 3,91 (s, 1 H).
- 25 30

107C. 1-(6-Cloro-4-metoxibenzofuran-2-il)etanona



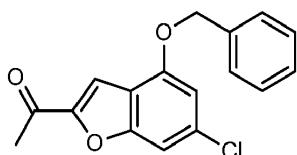
- 35 Una solución agitada de 4-cloro-2-hidroxi-6-metoxibenzaldehido (1,79 g, 9,59 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml, 9,59 mmol) se cargó con carbonato de cesio (3,75 g, 11,51 mmol) y 1-cloropropan-2-ona (0,975 ml, 11,51 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un vaso sellable a 65 °C durante 7 horas, se filtró sobre un papel de filtro de Whatman para retirar los insolubles aclarando con DCM, a continuación se lavó con NaHCO₃ sat. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante un aparato ISCO usando hexanos / EtOAc como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para dar el material del título (1,43 g, 6,37 mmol, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC (Método A): 1,952 min. CLEM (APCI) calc. para C₁₁H₁₀ClO₃ [M + H]⁺ m/z 225,03, encontrado 225,0. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,94 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H).
- 40 45

107D. 1-(6-Cloro-4-hidroxibenzofuran-2-il)etanona



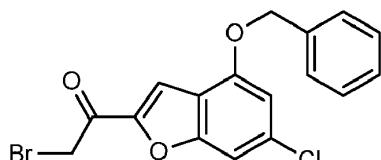
A una solución agitada de 1-(6-cloro-4-metoxibenzofuran-2-il)etanona (1,43 g, 6,37 mmol) en clorobenceno (15 ml, 148 mmol) se añadió cloruro de aluminio (3,40 g, 25,5 mmol) en porciones durante un periodo de 10 minutos. El recipiente de reacción se selló a continuación y se calentó a 100 °C durante 40 minutos, a continuación se enfrió hasta t. a. y se vertió sobre hielo picado (barra de agitación aclarada con EtOAc). Esto se agitó durante 30 minutos, a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante un aparato ISCO usando hexanos / EtOAc como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para dar el material del título (1,18 g, 5,60 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. LC (Método A): 1,783 min. CLEM (APCI): calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z 211,02, encontrado 211,0. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ ppm 11,01 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 2,52 (s, 3 H).

107E. 1-(4-(Benciloxi)-6-clorobenzofuran-2-il)etanona



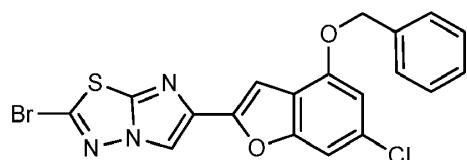
Una solución agitada de 1-(6-cloro-4-hidroxibenzofuran-2-il)etanona (1,18 g, 5,60 mmol) en DMF seca (10 ml, 129 mmol) a t. a. se cargó con K_2CO_3 (0,774 g, 5,60 mmol) y DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a continuación se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante un aparato ISCO usando hexanos / EtOAc como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para dar el material del título (1,57 g, 5,22 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un aceite de color ámbar. LC (Método B): 2,420 min. CLEM (APCI): calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z 301,06, encontrado 301,0. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ ppm 8,00 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H), 7,53 (m, 3 H), 7,44 (m, 2 H), 7,38 (m, 1 H), 7,10 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 5,53 (s, 2 H), 2,54 (s, 3 H).

25 107F. 1-(4-(Benciloxi)-6-clorobenzofuran-2-il)-2-bromoetanona



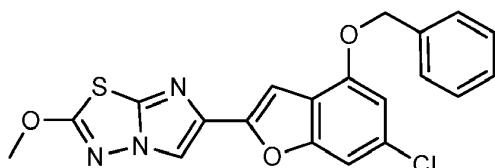
Un matraz de fondo redondo de 200 ml secado a la llama equipado con una barra de agitación y en una atmósfera de nitrógeno se cargó con THF anhídrido (12 ml) seguido de bis(trimetilsilil)amida de litio (6,22 ml, 6,22 mmol). La mezcla se enfrió a -78 °C y se trató con una solución de 1-(4-(benciloxi)-6-clorobenzofuran-2-il)etanona (1,56 g, 5,19 mmol) en THF (6 ml + 2 ml de lavado) añadido gota a gota a lo largo de 10 minutos mediante una bomba de jeringa. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 45 minutos y se cargó a continuación con trimetilclorosilano (0,769 ml, 6,02 mmol) que se añadió gota a gota durante 5 minutos mediante una bomba de jeringa se agitó a continuación durante otros 20 minutos. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se dejó calentar hasta +10 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con una mezcla de acetato de etilo frío (80 ml), NaHCO_3 sat. (12 ml) e hielo. La fase orgánica se secó (MgSO_4), agitación durante ~5 minutos para retirar todas las trazas de agua), se filtró y se concentró a sequedad para dar el sili enol éter en forma de un aceite de color amarillo que se evaporó conjuntamente con tolueno (4 ml). El sili enol éter se disolvió en THF seco (20 ml), se enfrió a -30 °C (empleando un baño de enfriamiento realizado a partir de 1:1 de CaCl_2 : agua usando hielo seco, el baño se estabiliza en torno a de -30 a -45 °C) y se trató con NaHCO_3 (~50 mg) seguido de N-bromosuccinimida (0,923 g, 5,19 mmol) que se añadió en porciones pequeñas durante 15 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0 °C a lo largo de 2 horas (supervisada mediante CLEM) y se inactivó a continuación mediante la adición de acetato de etilo (100 ml) y NaHCO_3 sat. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó para dar un sólido de color naranja que se purificó mediante un aparato ISCO usando hexanos / EtOAc como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para dar el material del título 1,48 g, 3,51 mmol, 67,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LC (Método B): 2,528 min. CLEM (APCI): calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrClO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z 378,97, encontrado 379,0.

50 107G. 6-(4-(Benciloxi)-6-clorobenzofuran-2-il)-2-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



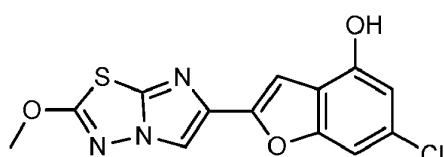
Un vaso sellable se cargó con 1-(4-(benciloxi)-6-clorobenzofuran-2-il)-2-bromoetanona (1,48 g, 3,51 mmol), 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (0,632 g, 3,51 mmol) y IPA (25 ml, 324 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 80 °C durante 6 horas a continuación se calentó en el microondas a 150 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó en reposo durante 1 hora y el material insoluble se retiró por filtración y se aclaró con MeOH para dar el producto deseado en forma de un sólido de color pardo (1,19 g, 2,58 mmol, 73,6 % de rendimiento). LC (Método A): 2,549 min. CLEM (APCI): calc. para $C_{19}H_{12}BrClN_3O_2S$ [M + H]⁺ *m/z* 459,95, encontrado 460,0. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 8,74 (s, 1 H), 7,55 - 7,50 (m, 2 H), 7,45 - 7,34 (m, 4 H), 7,17 (d, *J* = 0,8 Hz, 1 H), 7,02 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 5,32 (s, 2 H).

5 107H. 6-(4-(Benciloxi)-6-clorobenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



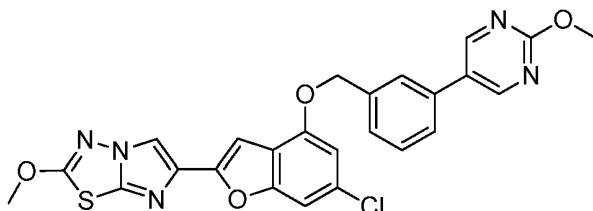
10 15 A una solución agitada de 6-(4-(benciloxi)-6-clorobenzofuran-2-il)-2-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (1,18 g, 2,56 mmol) en DCM (40 ml, 622 mmol) y metanol (10 ml, 247 mmol) se añadió metóxido de sodio (1,164 ml, 5,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 1 h 15 min al tiempo que se supervisaba por TLC (7:3 hexanos : EtOAc). La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se trituró con MeOH (sonicación) y el material sólido se retiró por filtración, se aclaró con MeOH y se aspiró a sequedad para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color pardo (859 mg, 2,086 mmol, 81 % de rendimiento). LC (Método A): 2,478 min. CLEM (APCI): calc. para $C_{20}H_{15}ClN_3O_3S$ [M + H]⁺ *m/z* 412,05, encontrado 412,0. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8,50 (s, 1 H), 7,52 (m, 2 H), 7,43 (m, 2 H), 7,36 (m, 2 H), 7,09 (d, *J* = 0,8 Hz, 1 H), 7,00 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 4,21 (s, 3 H).

20 25 107I. 6-Cloro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol



30 Una solución agitada de 6-(4-(benciloxi)-6-clorobenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,85 g, 2,064 mmol) y pentametilbenceno (2,142 g, 14,45 mmol) en DCM en una atmósfera de N₂ se enfrió a -78 °C después de que se añadiera tricloruro de boro (5,16 ml, 5,16 mmol) gota a gota a lo largo de ~4 minutos. La reacción se controló por TLC usando 1:1 de hexanos - EtOAc como eluyente. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos después de que se añadiera una mezcla de agua (40 ml) y NaHCO₃ saturado (5 ml) (a -78 °C) y la mezcla se agitó hasta que se obtuvo temperatura ambiente (retirada del baño de enfriamiento). El precipitado sólido se retiró por filtración y se aclaró con éter dietílico a continuación se dejó secar durante una noche para dar el material del título (441 mg, 1,371 mmol, 66,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño claro. El filtrado se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante un aparato ISCO usando DCM / EtOAc como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para dar el material del título (25 mg, 0,078 mmol, 3,77 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño claro. LC (Método A): 2,167 min. CLEM (APCI): calc. para $C_{13}H_9ClN_3O_3S$ [M + H]⁺ *m/z* 322,00, encontrado 322,0. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 10,50 (s a, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 7,17 (dd, *J* = 0,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,09 (d, *J* = 0,8 Hz, 1 H), 6,67 (d, *J* = 2,0 Hz, 2 H), 4,21 (s, 3 H).

35 40 45 Ejemplo 107. 6-(6-Cloro-4-((3-(2-metoxipirimidin-5-il)bencil)oxi)benzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

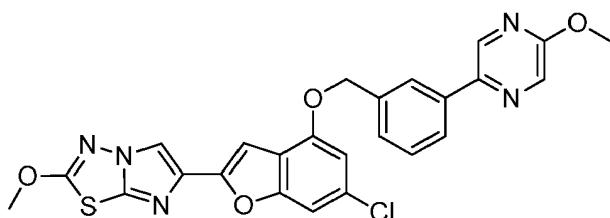


A un matraz de fondo redondo de 100 ml secado a la llama que contiene 6-cloro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (0,025 g, 0,078 mmol) y (3-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil)metanol (0,042 g, 0,194

mmol) en THF seco (4 ml) se añadió tri-n-butilfosfina (0,050 ml, 0,194 mmol). A esta mezcla se añadió una solución de ADDP (0,049 g, 0,194 mmol) en THF seco (1 ml) gota a gota durante 30 min (mediante una bomba de jeringa). Después de agitar durante 1,5 h a temperatura ambiente y a continuación calentar a reflujo durante 2 h, se añadieron de nuevo tri-n-butilfosfina (0,050 ml, 0,194 mmol) y ADDP (0,049 g, 0,194 mmol) y el calentamiento a reflujo se continuó durante 1,5 h. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc, a continuación se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), a continuación se concentró a sequedad y el residuo se purificó usando el aparato ISCO (gradiente, 0 a 10 % de éter dietílico - DCM). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para dar un sólido de color castaño claro que se trituró adicionalmente con acetonitrilo para dar (después de la filtración y el secado al vacío) el compuesto del título (0,026 g, 64,4 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 2,476 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₅H₁₉ClN₅O₄S [M + H]⁺ m/z 520,0846, encontrado 520,0865. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm 8,97 (s, 2 H), 8,49 (s, 1 H), 7,89 (s a, 1 H), 7,73 (dt, J = 2,3, 5,9 Hz, 1 H), 7,59 - 7,54 (m, 2 H), 7,39 (s a, 1 H), 7,13 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 7,05 (dd, J = 0,4, 1,6 Hz, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 4,20 (s, 3 H), 3,98 (s, 3 H).

15 Ejemplo 108

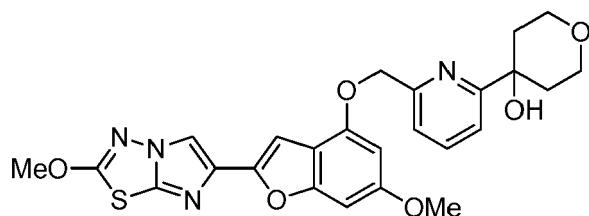
6-(6-Cloro-4-((3-(5-metoxipirazin-2-il)bencil)oxi)benzofuran-2-il)-2-metoximidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



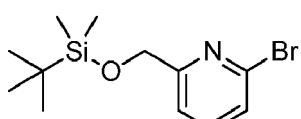
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 107 en lo que antecede. LC (Método A): 2,601 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₅H₁₈ClN₅O₄S [M + H]⁺ m/z 520,0841, encontrado 520,0845. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm 8,84 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,41 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,18 (m, 1 H), 8,01 (dt, J = 1,8, 7,4 Hz, 1 H), 7,60 - 7,54 (m, 2 H), 7,38 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 4,21 (s, 3 H), 3,97 (s, 3 H).

25 Ejemplo 109

30 4-(((6-Metoxi-2-(2-metoximidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzo-furan-4-il)oxi)methyl)piridin-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol

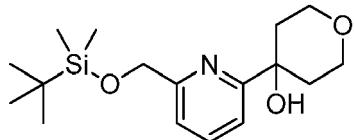


35 109A. 2-Bromo-6-(((tert-butildimethylsilyl)oxi)methyl)piridina



40 A una solución de (6-bromopiridin-2-il)metanol (2,27 g, 12,07 mmol) e imidazol (2,466 g, 36,2 mmol) en DMF (50 ml) en una atmósfera de N₂ se añadió *tert*-butildimetilclorosilano (2,002 g, 13,28 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante 18 h. La solución a continuación se concentró a presión reducida y el aceite residual se repartió con EtOAc - H₂O. La fase orgánica se separó, se lavó (H₂O y salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar 2-bromo-6-(((tert-butildimethylsilyl)oxi)methyl)piridina (3,65 g, 100 %) como un aceite casi incoloro que se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método A): 2,446 min. CLEM (APCI): calc. para C₁₂H₂₁BrNOSi [M + H]⁺ m/z 302,058, encontrado 302,1. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,45 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 0,84 (s, 9 H), 0,00 (s, 6 H).

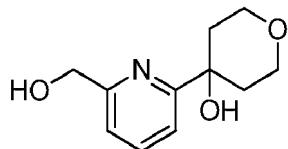
109B. 4-(((terc-Butildimetsilsil)oxi)metil)piridin-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol



5 Una solución de 2-bromo-6-(((terc-butildimetsilsil)oxi)metil)piridina (1,209 g, 4,000 mmol) en THF seco (7 ml) se enfrió a -78 °C en una atmósfera de N₂ y a continuación se añadió n-butil litio (1,45 M en hexanos, 3,03 ml, 4,40 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante 30 min para dar una solución de color pardo. A esta mezcla se añadió lentamente una solución de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (0,443 ml, 4,80 mmol) en THF seco (2 ml) y la mezcla se mantuvo a -78 °C durante 1 h para dar una solución de color ámbar apagado. La reacción se inactivó 10 a continuación mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado (5 ml) y la mezcla se repartió con EtOAc - agua. La fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc y la fase orgánica combinada se lavó (salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar un aceite de color amarillo apagado. La cromatografía ultrarrápida (Isco / 0 - 40 % de EtOAc - hexano) proporcionó 4-((6-(((terc-butildimethylsilyl)oxy)methyl)pyridin-2-yl)tetrahydro-2H-piran-4-ol (0,728 g, 56,3 %) en forma de un aceite incoloro. LC (Método A): 2,084 min. HRMS (ESI): calc. para C₁₇H₃₀NO₃Si [M + H]⁺ m/z 324,1995, encontrado 324,2076. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,72 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 7,43 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 7,43 Hz, 1 H), 5,14 (s, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 3,68 - 3,59 (m, 4 H), 2,07 (ddd, J = 5,87, 11,74, 12,91 Hz, 2 H), 1,32 (d, J = 11,74 Hz, 1 H), 0,82 (s, 9 H), 0,00 (s, 6 H).

109C. 4-(Hidroximetil)piridin-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol

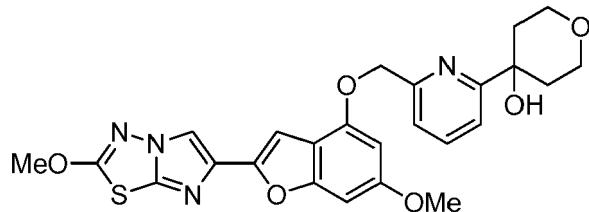
20



A una solución de 4-((6-(((terc-butildimethylsilyl)oxy)methyl)pyridin-2-yl)tetrahydro-2H-piran-4-ol (el Ejemplo XB, 0,403 g, 1,246 mmol) en THF seco (10 ml) en una atmósfera de N₂ se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (1,014 ml, 6,23 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, la mezcla se diluyó con DCM y la solución se lavó (NaHCO₃ acuoso saturado), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar 4-(6-(hidroximetil)piridin-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (0,199 g, 76 %) en forma de una goma incolora que solidificó 25 después de un periodo de reposo. LC (Método A): 1,252 min. HRMS (ESI): calc. para C₁₁H₁₆NO₃ [M + H]⁺ m/z 210,1130; hallado 210,1132. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,75 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 7,43 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 7,43 Hz, 1 H), 5,32 (t, J = 5,87 Hz, 1 H), 5,20 (s, 1 H), 4,51 (d, J = 5,48 Hz, 2 H), 3,75 - 3,66 (m, 4 H), 2,13 (m, 2 H), 1,38 (d, J = 12,13 Hz, 2 H).

Ejemplo 109. 4-((6-Metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)methyl)piridin-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol

35

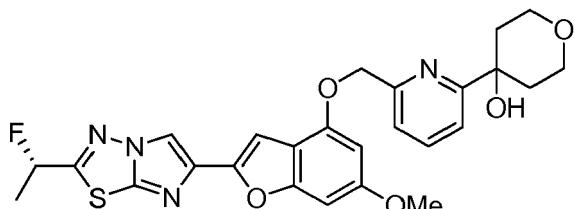


A un matraz secado a la llama se añadió 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (el Ejemplo 1G, 0,052 g, 0,165 mmol) y 4-(6-(hidroximetil)piridin-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (0,052 g, 0,248 mmol), a continuación el matraz se lavó abundantemente con N₂ y se añadió THF seco (3 ml). A la suspensión resultante se añadió tri-n-butilfosfina (0,107 ml, 0,413 mmol) y a continuación una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,105 g, 0,413 mmol) en THF seco (2 ml) se añadió gota a gota (mediante una bomba de jeringa) durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 min y a continuación esta se diluyó con EtOAc, se lavó (NaHCO₃ acuoso saturado, H₂O y salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar un sólido de 40 color amarillo pálido. Este material se trituró con un volumen mínimo de DCM y la suspensión resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con DCM, a continuación MeOH y por último DCM. La torta del filtro se secó al vacío para dar 4-((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-yl)oxi)methyl)piridin-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol puro (0,055 g, 65,5 %) en forma de un sólido de color crema. LC (Método A): 2,241 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₅H₂₅N₄O₆S [M + H]⁺ m/z 509,1495; hallado 509,1517. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,35 (s, 1 H), 7,83 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 6,51 (d, J = 1,57 Hz, 1 H), 4,51 (d, J = 5,48 Hz, 2 H), 3,75 - 3,66 (m, 4 H), 2,13 (m, 2 H), 1,38 (d, J = 12,13 Hz, 2 H).

H), 5,28 (s, 2 H), 5,26 (s, 1 H), 4,17 (s, 3 H), 3,76 - 3,69 (m, 4 H), 3,75 (s, 3 H), 2,19 (m, 2 H), 1,43 (d, J = 12,91 Hz, 2 H).

Ejemplo 110

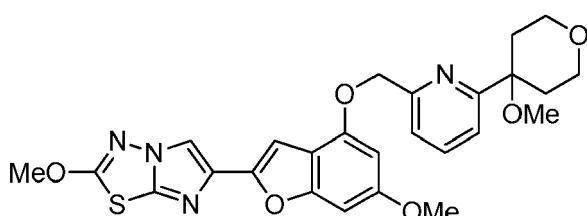
(S)-4-((2-(2-(1-Fluoroethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-il)oxi)methylpiridin-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol



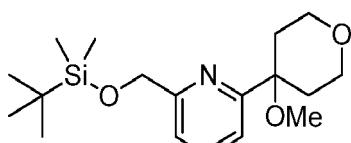
A un matraz secado a la llama se añadió (S)-2-(2-(1-fluoroethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-ol (el Ejemplo 64C, 0,045 g, 0,135 mmol) y 4-(6-(hidroximetil)piridin-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (el Ejemplo 109C, 0,034 g, 0,162 mmol), a continuación el matraz se lavó abundantemente con N₂ y se añadió THF seco (3 ml). A la suspensión resultante se añadió tri-n-butilfosfina (0,088 ml, 0,337 mmol) y a continuación una solución de 1,1'-azodicarbonil)dipiperidina (0,086 g, 0,337 mmol) en THF seco (2 ml) se añadió gota a gota (mediante una bomba de jeringa) durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otra hora y a continuación esta se diluyó con EtOAc, se lavó (NaHCO₃ acuoso saturado, H₂O y salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar una goma de color amarillo. La cromatografía ultrarrápida (Isco / 0 - 40 % de éter- DCM) dio (S)-4-((2-(2-(1-fluoroethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-il)oxi)-methylpiridin-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (0,060 g, 85 %) en forma de un sólido de color crema. LC (Método A): 2,283 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₆H₂₆FN₄O₅S [M + H]⁺ m/z 525,1608; hallado 525,1646. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,58 (s, 1 H), 7,83 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,52 (d, J = 1,96 Hz, 1 H), 6,13 (dc, J = 6,26, 46,95 Hz, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 5,23 (s, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,71 (m, 4 H), 3,75 (s, 3 H), 2,20 (m, 2 H), 1,76 (dd, J = 6,26, 24,65 Hz, 3 H), 1,43 (d, J = 12,52 Hz, 2 H).

Ejemplo 111

2-Metoxi-6-(6-metoxi-4-((6-(4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



111A. 2-(((terc-Butildimethylsilyloxi)methyl)-6-(4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)piridina

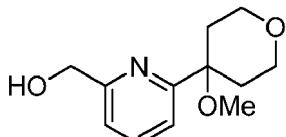


A una suspensión de hidruro de sodio (0,047 g, 1,168 mmol) [Nota: NaH al 60 % en aceite se lavó con hexano (x 2) hasta eliminar el aceite antes de que se añadiera THF seco al matraz de reacción] en THF seco (1 ml) en una atmósfera de N₂ se añadió una solución de 4-((tert-butildimethylsilyloxi)methyl)piridin-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (el Ejemplo 109B, 0,189 g, 0,584 mmol) en THF seco (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min para dar una mezcla turbia de color amarillo claro, sin que se observara más evolución del gas. A la mezcla resultante se añadió yodometano (0,044 ml, 0,701 mmol) gota a gota y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó a continuación mediante la adición cuidadosa de NH₄Cl acuoso saturado (5 ml) y la mezcla se repartió con EtOAc - agua. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar una goma de color amarillo apagado. La cromatografía ultrarrápida (Isco / 0 - 50 % de EtOAc - hexano) proporcionó 2-(((terc-butildimethylsilyloxi)methyl)-6-(4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)piridina (0,175 g, 89 %) en forma de un aceite incoloro que se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método A): 2,397 min. HRMS (ESI): calc. para C₁₈H₃₂NO₃Si [M + H]⁺ m/z 338,2151; hallado: 338,2205. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,76 (t, J = 7,83

Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 3,57 (dd, J = 2,74, 8,22 Hz, 4 H), 2,85 (s, 3 H), 2,05 (dt, J = 8,22, 13,69 Hz, 4 H), 1,79 (m, 2 H), 0,82 (s, 9 H), 0,00 (s, 6 H).

111B. (6-(4-Metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metanol

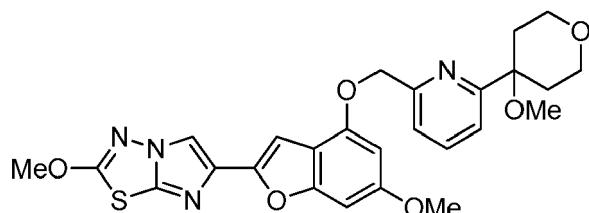
5



A una solución de 2-(((terc-butildimetsilsilil)oxi)metyl)-6-(4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)piridina (0,171 g, 0,507 mmol) en THF seco (10 ml) en una atmósfera de N₂ se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (0,412 ml, 2,53 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, la mezcla se diluyó con DCM y la solución se lavó (NaHCO₃ acuoso saturado), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar (6-(4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metanol (0,112 g, 99 %) en forma de una goma incolora que cristalizó después de un periodo de reposo. Este material era esencialmente puro y se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método A): 0,869 min. HRMS (ESI): calc. para C₁₂H₁₆NO₃ [M + H]⁺ m/z 224,1287; hallado 224,1304. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,79 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 5,33 (t, J = 5,48 Hz, 1 H), 4,52 (d, J = 5,48 Hz, 2 H), 3,64 (m, 4 H), 2,93 (s, 3 H), 2,05 (m, 2 H), 1,79 (m, 2 H).

Ejemplo 111. 2-Metoxi-6-(6-metoxi-4-((6-(4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

20

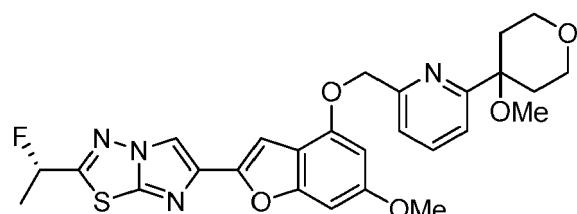


A un matraz secado a la llama se añadió 6-metoxi-2-(2-metoximidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4- ol (el Ejemplo 1G, 0,048 g, 0,150 mmol) y (6-(4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metanol (0,042 g, 0,188 mmol), a continuación el matraz se lavó abundantemente con N₂ y se añadió THF seco (2 ml). A la suspensión resultante se añadió tri-n-butilfosfina (0,097 ml, 0,375 mmol) y a continuación una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,096 g, 0,375 mmol) en THF seco (2 ml) se añadió gota a gota (mediante una bomba de jeringa) durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h para dar una pasta que se diluyó con EtOAc, se lavó (NaHCO₃ acuoso saturado), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar un residuo sólido. Este material se recogió en DCM - MeOH y la solución se cargó sobre una pre-columna de gel de sílice, que se secó subsiguientemente con un flujo de aire. La cromatografía ultrarrápida (Isco / 0 - 30 % de éter - DCM) proporcionó 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((6-(4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4] tiadiazol (0,077 g, 98 %) como una goma de color amarillo apagado. Este material se liofilizó a partir de MeCN - agua para dar un sólido de color blanco. LC (Método A): 2,376 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₆H₂₇N₄O₆S [M + H]⁺ m/z 523,1651; hallado 523,1672. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,34 (s, 1 H), 7,87 (t, J = 7,43 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 7,43 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 6,51 (d, J = 1,96 Hz, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 4,17 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,65 (dd, J = 2,35, 7,83 Hz, 4 H), 2,94 (s, 3 H), 2,09 (dt, J = 7,83, 14,09 Hz, 2 H), 1,84 (d, J = 12,91 Hz, 2 H).

Ejemplo 112

40

(S)-2-(1-Fluoroethyl)-6-(6-metoxi-4-((6-(4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



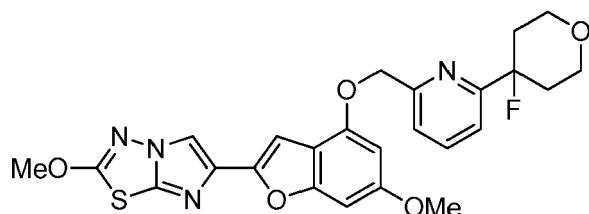
45

A un matraz secado a la llama se añadió (S)-2-(2-(1-fluoroethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-ol (el Ejemplo 64C, 0,050 g, 0,150 mmol) y (6-(4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metanol (el Ejemplo 111B, 0,042 g, 0,188 mmol), a continuación el matraz se lavó abundantemente con N₂ y se añadió THF seco (2 ml).

A la suspensión resultante se añadió tri-n-butilfosfina (0,097 ml, 0,375 mmol) y a continuación una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,096 g, 0,375 mmol) en THF seco (2 ml) se añadió gota a gota (mediante una bomba de jeringa) durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 min y a continuación esta se diluyó con EtOAc, se lavó (NaHCO_3 acuoso saturado, H_2O y salmuera), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar una goma de color amarillo claro. La cromatografía ultrarrápida (Isco / 0 - 30 % de éter - DCM) proporcionó (S)-2-(1-fluoroethyl)-6-(6-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo-[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,074 g, 92 %) como una goma de color amarillo apagado. Este material se liofilizó a partir de MeCN - agua en forma de un sólido de color blanquecino. LC (Método A): 2,395 min. HRMS (ESI): calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S} [\text{M} + \text{H}]^+$ m/z 539,1764; hallado 539,1787. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,55 (s, 1 H), 7,84 (t, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 7,47 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 7,41 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 6,49 (d, $J = 1,96$ Hz, 1 H), 6,10 (dc, $J = 6,65, 46,95$ Hz, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,62 (dd, $J = 2,74, 7,83$ Hz, 4 H), 2,91 (s, 3 H), 2,06 (dt, $J = 7,43, 14,09$ Hz, 2 H), 1,81 (d, $J = 12,13$ Hz, 2 H), 1,73 (dd, $J = 6,65, 24,65$ Hz, 3 H).

Ejemplo 113

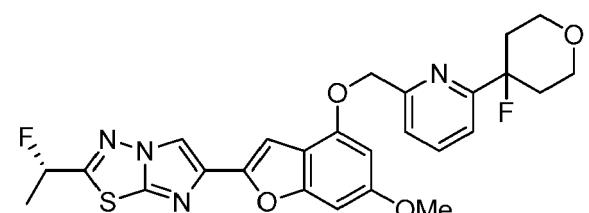
6-(4-((6-(4-Fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoximidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



A una mezcla enfriada con hielo de 4-(6-((6-metoxi-2-(2-metoximidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)methyl)piridin-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (el Ejemplo 109, 0,015 g, 0,029 mmol) en DCM (2 ml) en una atmósfera de N_2 se añadió DAST (4,87 μl , 0,037 mmol) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió otra alícuota de DAST (9,45 μl , 0,071 mmol) y la agitación se continuó a 0 °C durante otra hora. El baño de enfriamiento se retiró y después de 30 min se añadió otra alícuota de DAST (9,45 μl , 0,071 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a continuación a 0 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de NaHCO_3 acuoso saturado (1 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a 0 °C durante 5 min y a continuación el baño de enfriamiento se retiró, la mezcla se diluyó con DCM - NaHCO_3 acuoso saturado y la agitación se continuó hasta que no se observó más evolución del gas. La fase orgánica a continuación se separó, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar una goma de color amarillo apagado. La cromatografía ultrarrápida (Isco / 0 - 100 % de EtOAc - hexano) proporcionó 6-(4-((6-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoximidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,009 g, 59,8 %) en forma de una goma incolora que se liofilizó a partir de MeCN - agua para dar un sólido de color blanco. LC (Método A): 2,421 min. HRMS (ESI): calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S} [\text{M} + \text{H}]^+$ m/z 511,1451; hallado 511,1468. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,32 (s, 1 H), 7,89 (t, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 7,49 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,48 (d, $J = 1,96$ Hz, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 4,14 (s, 3 H), 3,81 (dd, $J = 5,89, 11,74$ Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,63 (t, $J = 11,74$ Hz, 2 H), 2,32 - 2,14 (m, 2 H), 1,78 (t, $J = 13,30$ Hz, 2 H).

Ejemplo 114

(S)-2-(1-Fluoroethyl)-6-(4-((6-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metoxi)-6-metoxibenzo-furan-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



A una mezcla enfriada con hielo de (S)-4-(6-((2-(1-fluoroethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-il)oxi)methyl)piridin-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (el Ejemplo 110, 0,015 g, 0,029 mmol) en DCM (2 ml) en una atmósfera de N_2 se añadió DAST (9,45 μl , 0,072 mmol) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a 0 °C a temperatura ambiente durante 1,5 h. Otra alícuota de DAST (4,73 μl , 0,036 mmol) se añadió a continuación y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante otros 30 min. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a continuación a 0 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de NaHCO_3 acuoso saturado (1 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a 0 °C durante 5 min, a continuación el baño de enfriamiento se retiró, la mezcla se diluyó con

5 DCM, se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y la agitación se continuó hasta que no se observó más evolución del gas. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar una goma de color amarillo apagado. La cromatografía ultrarrápida (Isco / 0 - 100 % de EtOAc - hexano) dio (S)-2-(1-fluoroethyl)-6-(4-((6-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metoxi)-6-metoxi-benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,011 g, 73,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC (Método A): 2,433 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₆H₂₅F₂N₄O₄S [M + H]⁺ m/z 527,1565; hallado 527,1590. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (s, 1 H), 7,89 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 6,50 (d, J = 1,57 Hz, 1 H), 6,10 (dc, J = 6,26, 46,95 Hz, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 3,81 (dd, J = 6,26, 11,74 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,63 (t, J = 11,74 Hz, 2 H), 2,33 - 2,15 (m, 2 H), 1,78 (m, 2 H), 1,73 (dd, J = 6,26, 24,65 Hz, 3 H).

10

Biológía

15 La expresión "antagonista de PAR4" representa un inhibidor de agregación plaquetaria que fija PAR4 e inhibe la escisión y/o señalización de PAR4. En general, la actividad de PAR4 se reduce de manera dependiente de la dosis en al menos un 10 %, un 20 %, un 30 %, un 40 %, un 50 %, un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 100 % en comparación con tal actividad en una célula de control. La célula de control es una célula que no se trató con el compuesto. La actividad de PAR4 se determina mediante un método convencional en el estado de la técnica, que incluye los métodos descritos en la presente memoria (por ejemplo, movilización de calcio en células que expresan PAR4, agregación plaquetaria, ensayos de activación plaquetaria que miden, por ejemplo, la movilización del calcio, la liberación de p-selectina o CD40L, o modelos de trombosis y hemostasia). La expresión "antagonista de PAR4" también incluye un compuesto que inhibe tanto PAR1 como PAR4.

20 Resulta conveniente hallar compuestos con características ventajosas y mejoradas en comparación con los inhibidores plaquetarios conocidos, en una o más de las siguientes categorías que se proporcionan como ejemplos y no tiene por objeto ser taxativas: (a) propiedades farmacocinéticas, que incluyen la biodisponibilidad oral, la vida útil y la depuración; (b) propiedades farmacéuticas; (c) requisitos de dosis; (d) factores que disminuyen las características de máximo a mínimo de la concentración en sangre; (e) factores que aumentan la concentración del fármaco activo en el receptor; (f) factores que disminuyen la responsabilidad de interacciones farmacológicas clínicas; (g) factores que disminuyen los posibles efectos secundarios adversos, que incluyen la selectividad contra otras objetivos biológicos; y (h) un índice terapéutico mejorado con una menor propensión al sangrado; e (i) factores que mejoran los costos de fabricación o la viabilidad.

25 Tal como se usa en la presente memoria, el término "compuesto" significa una sustancia química natural u obtenida artificialmente. Los compuestos pueden incluir, por ejemplo, péptidos, polipéptidos, moléculas orgánicas sintéticas, moléculas orgánicas naturales, moléculas de ácidos nucleicos, moléculas de ácidos nucleicos de péptidos y componentes y derivados de los mismos.

30 Tal como se usa en la presente memoria, el término "paciente" abarca todas las especies de mamíferos.

35 Tal como se usa en la presente memoria, el término "sujeto" se refiere a cualquier organismo humano o no humano que pudiera beneficiarse posiblemente del tratamiento con un antagonista de PAR4. Los sujetos de ejemplo incluyen seres humanos de cualquier edad con factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares, o pacientes que ya hayan experimentado un episodio de enfermedad cardiovascular. Los factores de riesgo comunes incluyen, entre otros, edad, sexo masculino, hipertensión, tabaquismo o antecedentes de tabaquismo, aumento de triglicéridos, aumento del colesterol total o del colesterol LDL.

40 En algunas realizaciones, el sujeto es una especie que tiene un repertorio de receptores plaquetarios PAR1/PAR4 dual. Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "repertorio de receptores plaquetarios PAR1/PAR4 dual" significa que un sujeto expresa PAR1 y PAR4 en plaquetas o sus precursores. Los sujetos de ejemplo que tienen un repertorio de receptores plaquetarios PAR1/PAR4 dual incluyen seres humanos, primates no humanos y conejillos de Indias.

45 En otras realizaciones, el sujeto es una especie que tiene un repertorio de receptores plaquetarios PAR3/PAR4 dual. Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "repertorio de receptores plaquetarios PAR3/PAR4 dual" significa que un sujeto expresa PAR3 y PAR4 en plaquetas o sus precursores. Los sujetos de ejemplo que tienen un repertorio de receptores plaquetarios PAR3/PAR4 dual incluyen roedores y conejos.

50 Tal como se usa en la presente memoria, los términos "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar el estado de enfermedad, es decir, causar la regresión de un estado de enfermedad.

55 Tal como se usa en la presente memoria, los términos "profilaxis" o "prevención" abarcan el tratamiento preventivo de un estado de enfermedad subclínico en un mamífero, particularmente en un ser humano, con el fin de reducir la probabilidad de que se produzca un estado de enfermedad clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva en función de factores que se sabe que aumentan el riesgo de sufrir un estado de enfermedad clínica, en

comparación con la población general. Las terapias de "profilaxis" se pueden dividir en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un sujeto que aún no presentó un estado de enfermedad clínica, mientras que la prevención secundaria se define como la prevención de una segunda ocurrencia del mismo estado de enfermedad o de uno similar.

- 5 Tal como se usa en la presente memoria, la "reducción del riesgo" abarca terapias que disminuyen la incidencia del desarrollo de un estado de enfermedad clínica. En ese sentido, las terapias de prevención primaria y secundaria son ejemplos de reducción del riesgo.
- 10 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es efectiva cuando se administra sola o en combinación para inhibir y/o antagonizar PAR4 y/o para prevenir o tratar los trastornos enumerados en la presente memoria. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de principios activos que producen el efecto preventivo o terapéutico, ya se administren de manera combinada, en serie o de forma simultánea.
- 15 Tal como se usa en la presente memoria, el término "trombosis" se refiere a la formación o a la presencia de un trombo (pl. trombos) con un vaso sanguíneo que puede causar isquemia o infarto de los tejidos abastecidos por el vaso. Tal como se usa en la presente memoria, el término "embolia" se refiere a un bloqueo repentino de una arteria mediante un coágulo o material extraño que fue transportado hasta el sitio de incrustación por el torrente sanguíneo.
- 20 Tal como se usa en la presente memoria, el término "tromboembolia" se refiere a la obstrucción de un vaso sanguíneo con material trombótico transportado por el flujo sanguíneo desde el sitio de origen para tapar otro vaso. La expresión "trastornos tromboembólicos" implica trastornos tanto "trombóticos" como "embólicos" (que se han definido en lo que antecede).
- 25 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "trastornos tromboembólicos" incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares o cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cavidades cardíacas o en la circulación periférica. Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "trastornos tromboembólicos" también incluye trastornos específicos seleccionados de angina inestable u otros síndromes coronarios agudos, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio o infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, accidente isquémico transitorio, apoplejía, ateroesclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, flebotrombosis, flebotrombosis profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis provocada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis, entre otros. Los implantes o dispositivos médicos incluyen, entre otros: válvulas protésicas, válvulas artificiales, catéteres permanentes, estents, oxigenadores de la sangre, derivaciones, puertos de acceso vasculares, dispositivos de asistencia ventricular y corazones o cavidades cardíacas artificiales, e injertos de los vasos. Los procedimientos incluyen, entre otros: derivación cardiopulmonar, intervención coronaria percutánea y hemodiálisis. En otra realización, la expresión "trastornos tromboembólicos" incluye síndrome coronario agudo, apoplejía, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.
- 40 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, apoplejía, ateroesclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, flebotrombosis, flebotrombosis profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis provocada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de síndrome coronario agudo, apoplejía, trombosis venosa, fibrilación auricular y trombosis provocada por implantes y dispositivos médicos.
- 45 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en la profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, muerte súbita isquémica, accidente isquémico transitorio, apoplejía, ateroesclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, flebotrombosis, flebotrombosis profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis provocada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en la profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de un síndrome coronario agudo, apoplejía, trombosis venosa y trombosis provocada por implantes y dispositivos médicos.
- 50 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en la profilaxis secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio recurrente, accidente isquémico transitorio, apoplejía, ateroesclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, flebotrombosis, flebotrombosis

profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis provocada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en la profilaxis secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de síndrome coronario agudo, apoplejía, fibrilación auricular y trombosis venosa.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "apoplejía" se refiere a apoplejía embólica o apoplejía aterotrombótica que surge de trombosis oclusiva en la arteria carótida primitiva, arteria carótida interna o arterias intracerebrales.

Cabe destacar que la trombosis incluye la oclusión del vaso (por ejemplo, después de una derivación) y la reoclusión (por ejemplo, durante o después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea). Los trastornos tromboembólicos pueden ser el resultado de afecciones que incluyen, entre otras, ateroesclerosis, cirugía o complicaciones quirúrgicas, inmovilización prolongada, fibrilación arterial, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, efectos de medicamentos u hormonas, y complicaciones del embarazo.

A menudo, los trastornos tromboembólicos se asocian a pacientes con ateroesclerosis. Los factores de riesgo para la ateroesclerosis incluyen, entre otros, el género masculino, la edad, la hipertensión, los trastornos lipídicos y la diabetes mellitus. Los factores de riesgo para la ateroesclerosis son, al mismo tiempo, factores de riesgo para complicaciones de ateroesclerosis, es decir, trastornos tromboembólicos.

De manera similar, la fibrilación arterial generalmente se asocia a trastornos tromboembólicos. Los factores de riesgo para la fibrilación y los trastornos tromboembólicos posteriores incluyen enfermedad cardiovascular, enfermedad cardíaca reumática, enfermedad no reumática de la válvula mitral, enfermedad cardiovascular hipertensiva, enfermedad pulmonar crónica y varias anomalías cardíacas misceláneas, así como tirotoxicosis.

La diabetes mellitus con frecuencia se asocia a la ateroesclerosis y a trastornos tromboembólicos. Los factores de riesgo para la de tipo 2 más común incluyen, entre otros, antecedentes familiares, obesidad, falta de actividad física, raza/etnia, prueba previa de tolerancia a la glucosa o glucosa en ayunas deficiente, antecedentes de diabetes mellitus gestacional o de haber dado a luz a un "bebé grande", hipertensión, colesterol HDL bajo y síndrome del ovario poliquístico.

La trombosis se ha asociado a varios tipos de tumores, por ejemplo, cáncer de páncreas, cáncer de mama, tumores cerebrales, cáncer de pulmón, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer gastrointestinal y linfoma de Hodgkin o de no Hodgkin. Estudios recientes sugieren que la frecuencia del cáncer en pacientes con trombosis reflejan que la frecuencia de un tipo particular de cáncer en la población general. (Levitin, N. et al., *Medicine* (Baltimore), 78 (5): 285 - 291 (1999); Levine M. et al., *N. Engl. J. Med.*, 334 (11): 677 - 681 (1996); Blom, J. W. et al., *JAMA*, 293(6): 715 - 722 (2005).) Por lo tanto, los tipos de cáncer más comunes asociados a la trombosis en los hombres son cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer cerebral y cáncer de pulmón, y en las mujeres, cáncer de mama, cáncer de ovarios y cáncer de pulmón. La tasa de tromboembolismo venoso (VTE) observada en pacientes de cáncer es considerable. Las variaciones de las tasas de VTE entre diferentes tipos de tumores se relacionan, más probablemente, con la selección de la población de pacientes. Es posible que los pacientes de cáncer con riesgo de padecer trombosis tengan algunos de los siguientes factores de riesgo, o todos ellos: (i) la etapa del cáncer (es decir, presencia de metástasis), (ii) la presencia de catéteres venosos centrales, (iii) cirugía y terapias contra el cáncer, lo que incluye quimioterapia, y (iv) hormonas y fármacos antiangiogénicos. Por lo tanto, la práctica clínica habitual es administrar a los pacientes que tienen tumores avanzados heparina o heparina de bajo peso molecular para prevenir trastornos tromboembólicos. Algunas preparaciones de heparina de bajo peso molecular fueron aprobadas por la FDA para estas indicaciones.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "composición farmacéutica" significa cualquier composición que contiene al menos un agente terapéutico o biológicamente activo y que es adecuado para la administración al paciente. Cualquiera de estas formulaciones se puede preparar mediante métodos conocidos y aceptados en el estado de la técnica. Véase, por ejemplo, Gennaro, A. R., ed., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20^a edición, Mack Publishing Co., Easton, Pa. (2000).

La invención incluye administrar a un sujeto una composición farmacéutica que incluye un compuesto que se fija a PAR4 y que inhibe la escisión y/o la señalización de PAR4 (denominado en la presente "antagonista de PAR4" o "compuesto terapéutico").

Los compuestos de esta descripción se pueden administrar en forma oral, como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o formulaciones de liberación controlada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También se pueden administrar de manera intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular. En todos estos casos, se utilizan formas de dosificación bien conocidas por los expertos en la materia en la técnica farmacéutica. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado en función de la vía de

administración elegida y de la práctica farmacéutica convencional.

La dosis preferida del antagonista de PAR4 es una dosis biológicamente activa. Una dosis biológicamente activa es una dosis que inhibe la escisión y/o la señalización de PAR4 y tiene un efecto antitrombótico. Preferentemente, el antagonista de PAR4 puede reducir la actividad de PAR4 en al menos 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 % o más de 100 % por debajo de los niveles de control no tratados. Los niveles de PAR4 en plaquetas se miden mediante cualquier método conocido en el estado de la técnica, lo que incluye, por ejemplo, el ensayo de fijación al receptor, la agregación plaquetaria, los ensayos de activación plaquetaria (por ejemplo, expresión de p-selectina mediante FACS), transferencia Western o análisis ELISA usando los anticuerpos sensibles a la escisión de PAR4. Como alternativa, la actividad biológica de PAR4 se mide evaluando la señalización celular provocada por PAR4 (por ejemplo, la movilización del calcio u otros ensayos sobre el mensajero secundario).

En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de PAR4 es, preferentemente, de aproximadamente menos de 100 mg/kg, 50 mg/kg, 10 mg/kg, 5 mg/kg, 1 mg/kg o menos de 1 mg/kg. En una realización de mayor preferencia, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de PAR4 es menos de 5 mg/kg. En una realización de máxima preferencia, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de PAR4 es de menos de 1 mg/kg. Las dosis eficaces varían, según lo reconocen los expertos en la materia, según la vía de administración y el uso de excipientes.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar de manera intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados o mediante vías transdérmicas, usando parches transdérmicos para la piel. Cuando se administra en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de las dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

Generalmente, los compuestos se administran en combinación con diluyentes farmacéuticos adecuados, excipientes o vehículos (que se denominan colectivamente en la presente "vehículos farmacéuticos") seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración pretendida, es decir, comprimidos orales, cápsulas, elíxires, jarabes y similares, y de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente del fármaco activo se puede combinar con un vehículo oral, no tóxico, aceptable desde el punto de vista farmacéutico e inerte, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco oral se pueden combinar con cualquier vehículo inerte oral, no tóxico, aceptable desde el punto de vista farmacéutico, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Asimismo, cuando sea conveniente o necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, endulzantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, entre otros, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar con varios fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar a polímeros solubles, como vehículos de fármacos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspamtamidafenol o polietilenóxido-polilisina sustituida con residuos de palmitoílo. Asimismo, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, caprolactona poliépsilon, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente de 1 miligramo a aproximadamente de 100 miligramos de principio activo por unidad de dosificación. Generalmente, en estas composiciones farmacéuticas, el principio activo está presente en una cantidad de aproximadamente de 0,5 - 95 % en peso en función del peso total de la composición.

Las cápsulas de gelatina pueden contener el principio activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Se pueden usar diluyentes similares para fabricar comprimidos. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continua del medicamento durante un período de horas. Los comprimidos pueden estar recubiertos con azúcar o con una película para disimular el sabor desagradable y protegerlo de la

atmósfera, o pueden estar recubiertos de manera entérica para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

5 Las formas de dosificación líquidas para la administración oral pueden contener colorantes y saborizantes, a fin de aumentar la aceptación por parte del paciente.

10 En general, el agua, un aceite adecuado, la solución salina, la dextrosa acuosa (glucosa) y las soluciones de azúcares relacionados, y los glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicoles son vehículos adecuados para soluciones parenterales. Las soluciones para la administración parenteral pueden contener una sal hidrosoluble del principio activo, agentes estabilizantes adecuados y, si fuera necesario, sustancias de tamponamiento. Los agentes antioxidantes, tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico, ya sean solos o en combinación, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan el ácido cítrico y sus sales, y EDTA de sodio. Asimismo, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metilparabeno o propilparabeno y clorobutanol.

15 15 Los vehículos farmacéuticos adecuados se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, un texto de referencia convencional en este campo.

20 20 Las formas de dosificación farmacéuticas útiles y representativas para la administración de los compuestos de la presente invención se pueden ilustrar de la siguiente manera:

Cápsulas

25 25 Se puede preparar una gran cantidad de unidades de cápsulas llenando cápsulas de gelatina dura de dos piezas convencionales, cada una con 100 miligramos de principio activo en polvo, 150 miligramos de lactosa, 50 miligramos de celulosa y 6 miligramos de estearato de magnesio.

Cápsulas de gelatina blandas

30 30 Una mezcla de principio activo en un aceite que se puede digerir, tal como aceite de soja, aceite de semillas de algodón o aceite de oliva, se puede preparar e inyectar por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina para formar cápsulas de gelatina blandas que contienen 100 miligramos del principio activo. Las cápsulas deben lavarse y secarse.

Tabletas

35 35 Las tabletas se pueden preparar mediante procedimientos convencionales, de modo que la unidad de dosificación sea de 100 miligramos de principio activo, 0,2 miligramos de dióxido de silicio coloidal, 5 miligramos de estearato de magnesio, 275 miligramos de celulosa microcristalina, 11 miligramos de almidón y 98,8 miligramos de lactosa. Los recubrimientos adecuados se pueden aplicar para aumentar la palatabilidad o retrasar la absorción.

Dispersión

40 40 Se puede preparar una dispersión seca en atomizador para la administración oral mediante métodos conocidos por un experto en la materia.

Inyectable

45 45 Una composición parenteral adecuada para la administración mediante inyección se puede preparar agitando 1,5 % en peso de principio activo en 10 % en volumen de propilenglicol y agua. La solución debería transformarse en isotónica con cloruro de sodio y debería esterilizarse.

Suspensión

50 50 Se puede preparar una suspensión acuosa para administración oral, de modo que cada 5 ml contenga 100 mg de principio activo finamente dividido, 200 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 5 mg de benzoato de sodio, 1,0 g de solución de sorbitol, U.S.P. y 0,025 ml de vanilina.

55 55 Cuando dos o más de los segundos agentes terapéuticos antes mencionados se administran con el compuesto de la Fórmula I, IAA, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IK, IL, IM, IP o IQ, preferentemente, un compuesto seleccionado a partir de uno de los ejemplos, más preferiblemente un compuesto seleccionado a partir de los Ejemplos 3 a 114, en general, la cantidad de cada componente en una dosificación diaria típica y una forma de dosificación típica se puede reducir con respecto a la dosificación habitual del agente cuando se administra solo, en vista del efecto aditivo o sinérgico de los agentes terapéuticos cuando se administran en combinación.

En particular, cuando se suministran como una sola unidad de dosis, es posible que se produzca una interacción química entre los principios activos combinados. Por lo tanto, cuando el compuesto de los ejemplos y un segundo agente terapéutico se combinan en una sola unidad de dosis, se formulan de manera tal que, si bien los principios activos se combinan en una sola unidad de dosis, se minimiza (es decir, se reduce) el contacto físico entre los principios activos. Por ejemplo, un principio activo se puede recubrir de manera entérica. Mediante el recubrimiento entérico de los principios activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino también controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de manera que uno de estos componentes no se libere en el estómago sino en el intestino. Uno de los principios activos también se puede recubrir con un material que afecte a la liberación sostenida en el tracto gastrointestinal y que, además, minimice el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida también se puede recubrir de manera entérica, de manera que la liberación de este componente se produzca en el intestino. Otro enfoque más involucraría la formulación de un producto combinado en el que un componente se recubre con un polímero de liberación sostenida y/o entérica, y el otro componente también se recubre con un polímero, tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de baja viscosidad u otros materiales adecuados conocidos en el estado de la técnica, a fin de separar aún más los componentes activos. El recubrimiento polimérico sirve para formar una barrera adicional frente a la interacción con el otro componente.

Estas y otras maneras de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención, ya se administren en una sola forma de dosificación o en formas de dosificación separadas, pero al mismo tiempo y de la misma manera, serán evidentes para los expertos en la materia, una vez se haya leído la presente descripción.

La actividad de los antagonistas de PAR4 de la presente invención se puede medir en varios ensayos *in vitro*. En los Ejemplos en lo sucesivo se muestran algunos ensayos de ejemplo.

El ensayo FLIPR es un ensayo *in vitro* de ejemplo para medir la actividad de los antagonistas de PAR4 de la presente invención. En este ensayo, la movilización del calcio intracelular se induce en las células que expresan PAR4 mediante un agonista de PAR4, y se controla la movilización del calcio. Véase, por ejemplo, el Ejemplo A.

AYPGKF es un agonista de PAR4 conocido. Un agonista de PAR4 alternativo es H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂. Tal como se muestra en el Ejemplo B a continuación, H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ fue validado como un agonista de PAR4 en el ensayo FLIPR. Se realizó una comparación lado a lado de los valores CI50 de ~180 compuestos usando AYPGKF frente a H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂. Los resultados demostraron una fuerte correlación entre los dos ensayos. Adicionalmente, H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ ha mejorado la actividad del agonista, en comparación con AYPGKF con un CE50 que es 10 veces más bajo que el CE50 para AYPGKF en el ensayo FLIPR. H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp- Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ se puede sintetizar usando métodos conocidos por los expertos en la materia.

El ensayo FLIPR también se puede usar como un sistema de cribado inverso para evaluar la actividad del agonista o la actividad del antagonista de PAR1 en una célula que expresa PAR1 y PAR4. La actividad del antagonista de PAR1 se puede evaluar por la capacidad del compuesto para inhibir la movilización del calcio inducida por el péptido agonista de PAR1 SFLLRN u otros péptidos agonistas de PAR1.

Los compuestos de la presente invención se pueden analizar *in vitro* para determinar su capacidad para inhibir la agregación plaquetaria inducida por la gamma-trombina, como se muestra en el Ejemplo C. La gamma-trombina, un producto proteolítico de la alfa-trombina que ya no interactúa con PAR1, escinde y activa PAR4 selectivamente (Soslau, G. et al., "Unique pathway of thrombin-induced platelet aggregation mediated by glycoprotein Ib", *J. Biol. Chem.*, 276: 21173 - 21183 (2001)). La agregación plaquetaria se puede controlar en un formato de ensayo de agregación de microplacas de 96 pocillos o mediante el uso de un agregómetro de plaquetas convencional. El ensayo de agregación también se puede usar para evaluar la selectividad del compuesto para inhibir la agregación plaquetaria inducida por los péptidos agonistas de PAR4, el péptido agonista de PAR1, ADP o el análogo de tromboxano U46619.

El ejemplo D es un ensayo de agregación plaquetaria inducida por alfa-trombina. La alfa-trombina activa PAR1 y PAR4. La capacidad de un antagonista de PAR4 selectivo de la presente invención, el compuesto del Ejemplo 13 para inhibir la agregación plaquetaria se midió usando un agregómetro óptico convencional. La inhibición de la agregación plaquetaria inducida por alfa-trombina mediante el compuesto del Ejemplo 13 se muestra en las Figuras 1 y 2. Los datos muestran, que un solo antagonista de PAR4 puede inhibir eficazmente la agregación plaquetaria. El alcance de la inhibición plaquetaria mediante el antagonista de PAR4 es, al menos, comparable con lo que se describió anteriormente para los antagonistas de PAR1.

El Ejemplo E es un ensayo de agregación plaquetaria inducido por el factor tisular. Las condiciones en este ensayo imitan los eventos fisiológicos durante la formación del trombo. En este ensayo, la agregación plaquetaria en PRP humano se inició mediante la adición de factor tisular y CaCl₂. El factor tisular, el iniciador de la cascada de coagulación extrínseca, es sumamente elevado en la placa ateroesclerótica humana. La exposición de la sangre al factor tisular en el sitio ateroesclerótico desencadena una fuerte generación de trombina e induce la formación de

trombos obstrutivos.

Las Figuras 1 y 2 muestran la inhibición efectiva de la agregación plaquetaria inducida por el factor tisular por el compuesto del Ejemplo 13 (un antagonista de PAR4 de la presente invención), así como también por trans-cinamoil-

5 Phe(4-F)-Phe(4-guanidino)-Leu-Arg-Arg-NH₂ (un antagonista de PAR1). Se muestra que el antagonista de PAR4, al igual que el antagonista de PAR1, inhibe eficazmente la agregación plaquetaria inducida por el factor tisular en este ensayo. Estos datos demuestran que los antagonistas de PAR4 de la presente invención pueden inhibir efectivamente la agregación plaquetaria mediada por trombina y pueden servir como agentes antitrombóticos. De este modo, los antagonistas de PAR4 representan una clase nueva de agentes antitrombóticos que previenen la activación plaquetaria robusta por trombina durante los eventos trombóticos.

10 La eficacia de los antagonistas de PAR4 de la presente invención para prevenir la trombosis también se puede medir en varios ensayos *in vivo*. Los mamíferos de ejemplo que pueden proporcionar modelos de trombosis y hemostasis para evaluar la eficacia de los antagonistas de PAR4 de la presente invención como agentes antitrombóticos incluyen, entre otros, conejillos de Indias y primates. Los modelos de eficacia relevantes incluyen, entre otros,

15 trombosis de la arteria carótida inducida por lesiones electrolíticas, trombosis de la arteria carótida inducida por FeCl₃ y trombosis de derivación arteriovenosa. Los modelos de tiempo de sangrado del riñón, tiempo de sangrado renal y otras mediciones del tiempo de sangrado se pueden usar para evaluar el riesgo de sangrado de los agentes antitrombóticos descritos en la presente invención. El Ejemplo G describe un modelo *in vivo* de trombosis arterial en

20 *Macaca fascicularis*. Los compuestos de la presente invención se pueden evaluar en este modelo para determinar su capacidad de inhibir la formación de trombos inducida por la lesión electrolítica de la arteria carótida. La demostración de eficacia en este modelo respalda la utilidad de los antagonistas de PAR4 de la presente invención para el tratamiento de las enfermedades tromboembólicas.

25 Ensayos

Materiales

1) Péptidos agonistas de PAR1 y PAR4

30 SFFLRR es un péptido agonista selectivo de PAR1 con alta afinidad. (Referencia: Seiler, S. M., "Thrombin receptor antagonists", *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 22 (3): 223 - 232 (1996).) Se sintetizaron los péptidos agonistas de PAR4 AYPGKF y H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂. H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ mostró una actividad mejorada del agonista de PAR4 en comparación con AYPGKF en el ensayo FLIPR (**CE₅₀** de 8 μM para H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ y 60 μM para AYPGKF) y en el ensayo de agregación de plaquetas lavadas (**EC₅₀** de 0,9 μM para H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ y 12 μM para AYPGKF).

2) Células que expresan PAR4

40 Se generaron células HEK293 que expresan de manera estable PAR4 mediante un método convencional de transfección del vector de expresión de ADNc F2R23 humano o mediante tecnología RAGE de Athersys Inc. (Cleveland, OH) y se seleccionaron en función de la expresión de la proteína PAR4 de la expresión de ARNm. Aquellas células demostraron respuestas funcionales a la elevación del calcio intracelular inducida por el péptido agonista de PAR4 usando FLIPR® (lector de placas de imágenes fluorométricas; Molecular Devices Corp.). Estas células expresan PAR1 endógeno y pueden provocar la señal de calcio ante la estimulación con el péptido agonista de PAR1. Las células se cultivaron en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) (Invitrogen, Carlsbad, CA), 10 % de FBS, 1 % de PSG, 3 μg/ml de puromicina y 25 nM de metotrexato a 37 °C con un 5 % de CO₂.

50 3) Preparación de plasma rico en plaquetas (PRP)

Se recolectó sangre humana en citrato de sodio al 3,8 % en una relación de 1 ml por 9 ml de sangre. El plasma rico en plaquetas se aisló mediante centrifugación a 170 g durante 14 minutos.

55 4) Preparación de plaquetas lavadas (WP)

60 Se recolectó sangre humana en ACD (citrato de tri-sodio 85 mM, ácido cítrico 78 mM, D-glucosa 110 mM, pH 4,4) en una relación de 1,4 ml por 10 ml de sangre. La PRP se aisló mediante centrifugación a 170 g durante 14 minutos, y las plaquetas se convirtieron en pelotillas mediante centrifugación a 1300 g durante 6 minutos. Las plaquetas se lavaron una vez sobre 10 ml de ACD que contenía 1 mg/ml de albúmina de suero bovino. Las plaquetas se volvieron a suspender en ~2,5 X 10⁸/ ml en tampón de Tyrode (NaCl 137 mM, KCl 2 mM, MgCl₂ 1,0 mM, CaCl₂ 1 mM, glucosa 5 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4).

Ejemplo A

Ensayo FLIPR en células HEK293 que expresan PAR4

5 Se evaluó la actividad de los antagonistas de PAR4 de la presente invención en células que expresan PAR4 mediante el control de la movilización del calcio intracelular inducida por H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ usando FDSS6000 (Hamamatsu Photonics, Japón) mediante fluo-4. También se llevaron a cabo cribados inversos para determinar la actividad del agonista de PAR1. En resumen, las células 20664.1J clones de HEK293 EBNA PAR4 se colocaron en placas 24 h antes del experimento, en placas negras, recubiertas con poli-D-lisina, de fondo transparente, de 384 pocillos (Greiner Bio-One, Monroe, NC). Las células se colocaron en placas a 20.000 células/pocillo en medio de crecimiento de 20 µl y se incubaron a 37 °C con 5 % de CO₂ durante la noche. En el momento del ensayo, el medio se reemplazó por 40 µl 1x de solución salina tamponada con Hank (HBSS) (sobre 10 mM de HEPES) y se agregaron 20 µl del compuesto de prueba a varias concentraciones también diluido en 1X de tampón HBSS, y una concentración final de 0,67 % de DMSO en FDSS para la medición de los agonistas. A continuación las células se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente seguido de la adición de 20 µl del péptido agonista para la medición de antagonistas en FDSS. El péptido agonista H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ para el cribado del antagonista de PAR4 o SFFLRR para el cribado inverso de PAR1 se evaluaron en forma rutinaria para asegurar una respuesta a CE₅₀ en el ensayo (~2,5 µM de H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ y 600 nM para SFFLRR).

20

Ejemplo B

Validación de H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ como agonista de PAR4

25 Para validar H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ como agonista de PAR4 en el ensayo FLIPR, se realizó una comparación lado a lado de los valores Cl₅₀ de ~180 compuestos usando AYPGKF contra H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂. Los resultados demostraron una alta correlación entre los dos ensayos (coeficiente de correlación por intervalos de Spearman rho= 0,7760, p < 0,0001). La relevancia del ensayo FLIPR en las células HEK293 se confirmó mediante la conectividad directa del ensayo con el ensayo de plaquetas lavadas. 30 Los valores Cl₅₀ de ~200 compuestos del ensayo AYPGKF FLIPR tuvieron una gran correlación con los del ensayo de agregación de plaquetas lavadas AYPGKF (coeficiente de correlación por intervalos de Spearman rho = 0,836. p < 0,001). Se obtuvieron resultados similares comparando FLIPR y los datos de plaquetas lavadas usando H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂.

35

Ejemplo C

Ensayos de agregación plaquetaria inducida por gamma-trombina

40 La capacidad de los compuestos de la presente invención de inhibir la agregación plaquetaria inducida por gamma-trombina se evaluó en un formato de ensayo de agregación de micropacas de 96 pocillos. En resumen, la suspensión de plaquetas lavadas o PRP (100 µl) se preincubó durante 5 minutos a temperatura ambiente con concentraciones variantes de compuestos. La agregación se inició mediante ~10 - 50 nM de gamma-trombina (Haematologic Technologies, Essex Junction, VT), que se tituló diariamente para alcanzar un 80 % de agregación plaquetaria. Se agregó Refludan a 1 U/ml (Berlex, Montville, NJ) a la muestra de gamma-trombina para evitar la 45 activación de PAR1 inducida por la contaminación de alfa-trombina residual. A continuación la placa se colocó en un lector de placas SPECTRAMAX® Plus de Molecular Devices (Sunnyvale, CA) a 37 °C. La placa se mezcló durante 10 segundos antes de la primera lectura y 50 segundos entre cada lectura durante hasta 15 minutos a 405 nM. Se recolectaron datos con el software SOFTMAX® 4.71. La placa también incluía una muestra de control no tratado que 50 se utilizó como ODmax, mientras que el tampón sin contenido de plaquetas era el ODmin. La agregación plaquetaria se determinó sustrayendo el ODmax del ODmin para preparar el 100 % del valor de agregación. En muestras experimentales, la transmisión observada se sustraía del valor mínimo y a continuación se comparó con el 100 % del valor de agregación para determinar el porcentaje de agregación. Los valores Cl₅₀ se determinan usando el software Excel Fit.

55 Los ensayos de agregación también se usaron para evaluar la selectividad del compuesto con respecto a otros receptores de plaquetas usando SFFLRR para PAR1, colágeno (Chrono-Log, Havertown, PA) para receptores de colágeno, ADP para P2Y1 y P2Y12 y U46619 (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI) para receptores de tromboxano.

60

Ejemplo D

Ensayos de agregación plaquetaria inducida por alfa-trombina

65 La capacidad del compuesto antagonista de PAR4 (el Ejemplo 13) para inhibir la agregación plaquetaria inducida por alfa-trombina se evaluó usando plaquetas lavadas humanas. El Ejemplo 13 se preincubó con plaquetas lavadas durante 20 min. La agregación se inició mediante la adición de alfa-trombina 1,5 nM (Haematologic Technologies, Essex Junction, VT) a 300 µl de plaquetas lavadas a una velocidad de agitación de 1000 rpm. La agregación

plaquetaria se controló usando un agregómetro óptico (Chrono-Log, Havertown, PA), y se midió el área debajo de la curva (AUC) a los 6 min. Se calculó el Cl_{50} usando el control de vehículo como un 0 % de inhibición. La Figura 1 muestra el % de agregación con el tiempo de plaquetas lavadas humanas inducidas por alfa-trombina 1,5 nM empleando el compuesto del Ejemplo 13 en cantidades de 0 nM, 3 nM, 100 nM y 300 nM. Se calculó que el Cl_{50} para la inhibición de la agregación plaquetaria por el Ejemplo 13 usando alfa-trombina 1,5 nM era de 11 nM (la Figura 2).

5 Ejemplo E

10 Ensayo de agregación plaquetaria inducida por el factor tisular

La capacidad de PAR1 o de los antagonistas de PAR4 para inhibir la agregación plaquetaria inducida por trombina endógena se evaluó en un ensayo de agregación dirigido por el factor tisular. La agregación se inicia mediante la adición de CaCl_2 y factor tisular humano recombinante, que da como resultado la generación de trombina a través de la activación de la vía de coagulación en el plasma. Los agentes anticoagulantes, tales como el inhibidor de tripsina del maíz (Haematologic Technologies, Essex Junction, VT) a 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y PEFABLOC® FG (Centerchem, Norwalk, CT) también se agregan a la muestra para evitar la formación de coágulos de fibrina durante el tiempo del estudio. La agregación plaquetaria se controla usando instrumentación convencional, que incluye un agregómetro óptico o un agregómetro de impedancia.

20 Ejemplo F

25 Las siguientes tablas exponen los resultados obtenidos empleando varios compuestos de la invención probados en el ensayo de agregación plaquetaria y FLIPR (ensayo PRP). Como se indica anteriormente, el ensayo FLIPR, un ensayo *in vitro*, mide la actividad antagonista de PAR4 de los compuestos probados como se describe en el Ejemplo 4. El ensayo de agregación plaquetaria inducido por trombina y en PRP, mide la actividad antagonista de PAR4 de los compuestos probados como se describe en el Ejemplo C.

Tabla 1

Ejemplo n.º	Ensayo FLIPR de PAR4 (Cl_{50} , nM)
1	1,06
2	4,35
3	3,08
4	9,35
5	2,36
6	1,86
7	1,29
8	1,69
9	1,26
10	3,55
11	3,66
12	3,76
13	1,74
14	1,53
15	6,40
16	67,00
17	3,78
18	3,50
19	2,42
20	8,54
21	7,34
22	23,56
24	6,31
25	2,04
27	4,29
32	0,57
33	0,67

ES 2 617 879 T3

34	0,48
35	0,49
36	0,38
37	0,36
38	0,68
39	0,53
40	0,47
41	8,68
42	1,05
43	0,60
44	1,21
45	1,03
46	1,64
47	0,69
48	1,03
49	2,02
50	1,88
51	1,19
52	0,56
53	1,48
54	1,47
55	0,69
56	0,74
57	1,66
58	1,22
59	4,81
60	4,18
61	1,00
62	0,84
63	4,04
65	1,08
66	0,57
67	4,54
68	3,37
70	1,48
71	0,50
72	7,19
73	2,18
74	1,57
75	2,14
76	6,66
77	2,18
78	0,95
80	3133
81	22,13
82	1,32
83	0,39
84	65,01
85	1,49
86	0,56

87	1,11
88	1,10
89	0,79
90	4,91
91	9,05
92	0,72
93	0,71
94	2,21
95	0,69
96	0,23
97	0,36
98	0,29
99	48,66
100	0,76
101	0,92
102	0,72
103	1,39
104	0,85
105	1,06
106	1,59
107	1,09
108	1,43
109	0,45
110	0,41
111	0,23
112	0,36
113	0,35
114	0,31

Tabla 2

Ejemplo n. ^o	Ensayo PRP (Gamma-trombina Cl ₅₀ , nM)
2	4459,00
13	4,91
18	68,19
23	628,80
26	970,30
28	24,55
29	93,41
30	124,60
31	49,90
32	2773,00
40	2,86
48	65,88
53	3,63
59	2670,00
60	81,35
63	2426,00
64	489,70
68	2230,00
69	13,08

71	3,61
81	4996,00
93	105,10
97	2,97
98	1,67
100	1,80
110	87,64

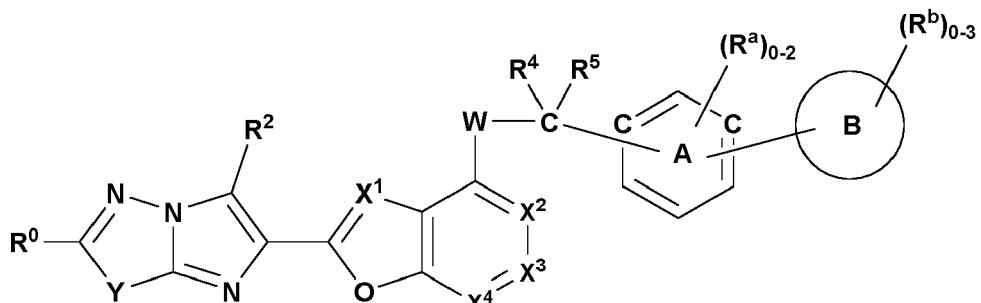
Ejemplo G

Modelo de trombosis de la arteria carótida inducida por lesiones electrolíticas en *Macaca fascicularis*

- 5 Se usaron monos cinomólogos (*Macaca fascicularis*) sanos en el estudio. Estos monos se retiraron de otros estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, y tuvieron un período de reposo farmacológico de, al menos, 4 semanas.
- 10 El día del estudio, se les administraron compuestos o vehículos de manera oral de 1 a 2 horas antes del experimento. A continuación, los monos se sedaron mediante la administración intramuscular de 0,2 mg/kg de atropina, 5 mg/kg de Telazol® (tiletamina/zolazepam) y 0,1 mg/kg de hidromorfona para facilitar la colocación de un tubo endotraqueal. Se colocó un catéter intravenoso en la vena cefálica izquierda para la administración de fluidos, a fin de prevenir la deshidratación. A continuación, los animales recibieron anestesia por inhalación, isoflurano (1 - 5 % para producir efecto) y oxígeno, se les suministró respiración asistida y se los colocó en una almohadilla de calentamiento controlada por termostato para mantener la temperatura corporal a 37 °C. La anestesia general se mantuvo en un plano quirúrgico usando isoflurano inhalable y oxígeno. Se colocó una cánula en la arterial braquial izquierda para registrar la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Se controlaron la presión arterial y la frecuencia cardíaca para mantener unos signos vitales normales.
- 15
- 20 El modelo de trombosis de la arteria carótida en monos se basó en un modelo de trombosis arterial en conejos, como lo describen Wong et al. (Wong P. C., et al., "Nonpeptide factor Xa inhibitors: II. Antithrombotic evaluation in a rabbit model of electrically induced carotid artery thrombosis", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 295: 212 - 218 (2002)). La trombosis se indujo mediante estimulación eléctrica de la arteria carótida durante 5 min a 10 mA usando un electrodo bipolar externo de acero inoxidable. El flujo sanguíneo de la carótida se midió con un medidor de flujo
- 25 TRANSONIC® de tamaño adecuado y un flujómetro perivasculares TRANSONIC® (Modelo TS420, Transonic Systems Inc., Ithaca, NY). Se registró continuamente a lo largo de un período de 90 min para controlar la oclusión inducida por trombosis. El flujo sanguíneo integrado de la carótida se midió por el área debajo de la curva de tiempo - flujo. Se expresó como el porcentaje del flujo sanguíneo de la carótida de control total, que resultaría si el flujo sanguíneo de control se hubiera mantenido continuamente durante 90 min. Asimismo, se retiró el trombo de la arteria lesionada, se coaguló dos veces en un papel de pesaje, a fin de retirar el fluido residual, y se pesó.
- 30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



5

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en la que:

W es O o S;

R^0 es R^{1a};

Y es S o -CR⁸=CR⁹-;

R^{1a} se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:

15 H,

halo,

alquilo C₁-C₄,

alquenilo C₂-C₃,

alquinilo C₂-C₃,

cicloalquilo C₃-C₄,

alcoxi C₁-C₄,

alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂,

tetrahidrofuran-2-ilo;

alquiltio C₁-C₄,

alquil C₁-C₄-NH-,

(alquil C₁-C₄)₂N-,

halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl,

halo-cicloalquilo C₃-C₄,

halo-alcoxi C₁-C₂, y

halo-alquiltio C₁-C₂;

30

R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en:

35 H,

halo,

alquilo C₁-C₄,

alcoxi C₁-C₄,

halo-alquilo C₁-C₂,

halo-alcoxi C₁-C₂,

CN, y

OH;

40

siempre que al menos uno de R^{1a}, R⁸ y R⁹ sea distinto de H;

R² se selecciona de entre el grupo que consiste en:

45

H,

halo,

alquilo C₁-C₄,

alcoxi C₁-C₄, y

ciano;

50

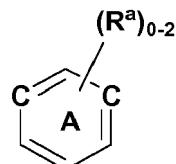
X¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en CH, N o CR¹⁰;

X², X³ y X⁴ se seleccionan independientemente de entre CR³ o N;

R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, halo, OH, CN, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, alcoxi C₁-C₂-alcoxi C₁-C₂, halo-alquilo C₁-C₃, que contiene

de 1 a 5 halógenos, benciloxi sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, di-alquilamino C₁-C₄ y ciano, y -(CH₂)_n¹-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, di-alquil C₁-C₄-amino y ciano;

5 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxi-alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃; o R⁴ y R⁵ pueden tomarse junto con el carbono al que están unidos para formar un anillo de cicloalquilo C₃-C₇;



10

es fenilo o un anillo de heteroarilo de 6 miembros, del que al menos un miembro de anillo es un nitrógeno, anillo



15

que está sustituido con 0 a 2 grupos R^a;

B se selecciona de entre el grupo que consiste en un arilo C₆-C₁₀, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, un heterociclico de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, y S, y un cicloalquilo C₃-C₈ que puede contener insaturación, todos los cuales están sustituidos con 0 a 3 grupos R^b;

20 R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, halo, halo-alcoxi C₁-C₄, OH, CN, NO₂, NR⁶R⁷, COOH, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, (C=O)NR⁶R⁷, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfinilo, S(=O)₂NR⁶R⁷ y alquilo C₁-C₅ sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de entre halo, CF₃, OCF₃, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-aminofenil-alquilo C₁-C₄, (di-alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-amino, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y alquiltio C₁-C₄;

25 R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, halo, halo-alcoxi C₁-C₄, OH, CN, NO₂, NR⁶R⁷, COOH, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, (C=O)NR⁶R⁷, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfinilo, S(=O)₂NR⁶R⁷, N(R¹³)(C=O)NR⁶R⁷, N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR⁶R⁷, O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴, C₆-C₁₀ arilo, heteroarilo de 5 - 6 miembros, heterociclico de 4 a 10 miembros y alquilo C₁-C₅ sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de entre halo, CF₃, OCF₃, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-aminofenil-alquilo C₁-C₄, (di-alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-amino, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, alcoxi C₁-C₄-fenil-alcoxi C₁-C₄, heterociclico de 4 a 10 miembros y alquiltio C₁-C₄;

30 R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en:

- H,
- 40 alquilo C₁-C₄,
- halo-alquilo C₁-C₄,
- alquilen C₁-C₄-oxi-alquieno C₁-C₄,
- alquenilo C₂-C₄,
- alquinilo C₂-C₄,
- (CR¹⁴R¹⁴)_n¹-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, di-alquilamino C₁-C₄ y ciano,
- 45 -(CHR¹³)_n¹-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄,
- 50 -(CHR¹³)_n¹-heterociclico de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄,
- 55 -(CHR¹³)_n¹-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄,
- di-alquil C₁-C₄-amino-alquilo C₁-C₄,
- alquil C₁-C₄-carbonilamino-alquilo C₁-C₄,
- di-alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
- di-alquil C₁-C₄-aminofenilo,

5 hidroxi-alquilo C₁-C₄,
ciano-alquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄-carbonil-alquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄-carbonilo,
10 alquil C₁-C₄-carbonilo,
fenilcarbonilo;
alcoxi C₁-C₄-carbonilamino-alquil C₁-C₄-carbonilo,
di-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-carbonilo,
amino-alquil C₁-C₄-carbonilo,
heterociclico de 4 a 10 miembros-carbonilo y,

15 como alternativa, R⁶ y R⁷, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, NR¹³, O y S(O)_p;

20 R¹³ se selecciona independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆ y -(CH₂)nfenilo;

25 R¹⁴ se selecciona independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilamino, aril C₆-C₁₀-carbonilamino, un heteroarilo de 5 a 10 miembros-carbonilamino, y

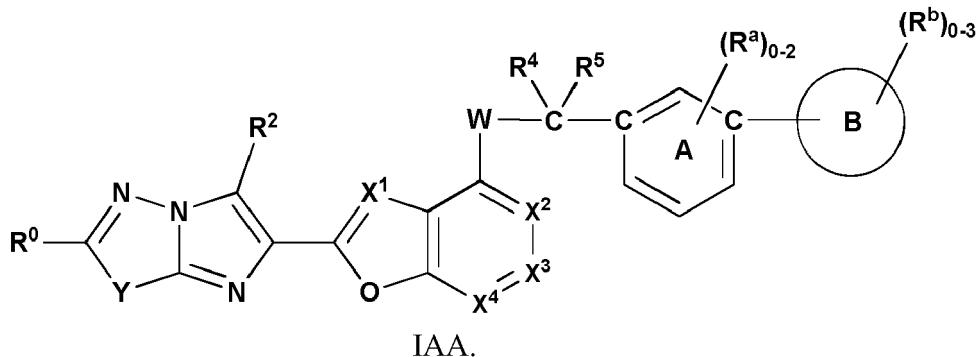
-(CH₂)nfenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, di-alquil C₁-C₄-amino y ciano,

30 R¹⁰ se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, halo, alcoxi C₁-C₄ y halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl;

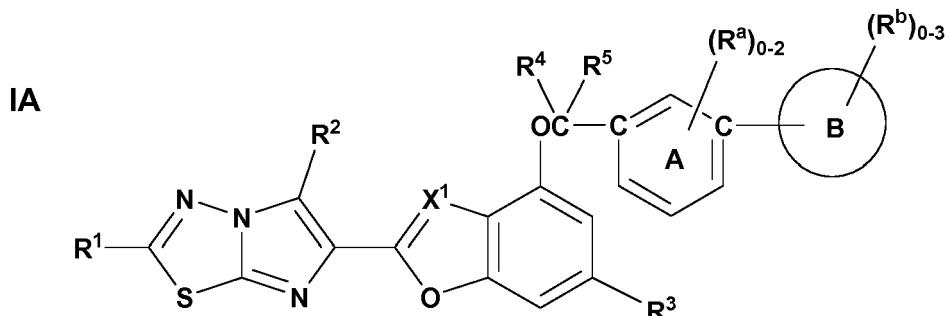
n¹, en cada caso, se selecciona de entre 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

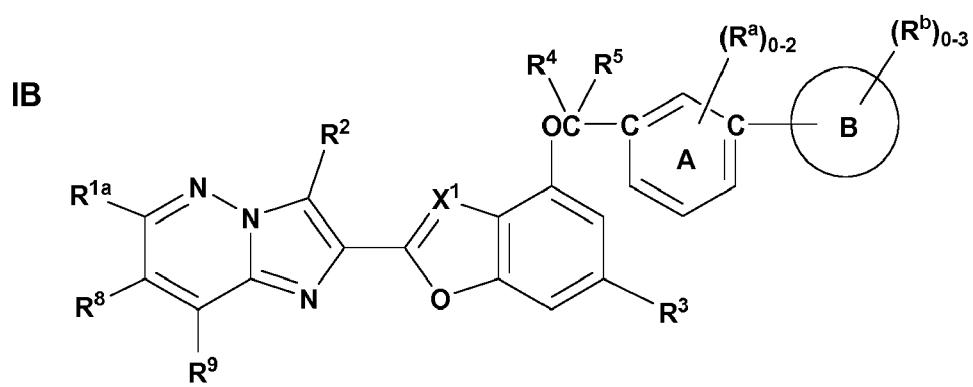
p, en cada caso, se selecciona de entre 0, 1 y 2.

2. El compuesto según se define en la reivindicación 1, siendo el compuesto un compuesto de fórmula IAA:



35 3. El compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, siendo el compuesto un compuesto de fórmulas IA o IB:





donde R¹ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:

- 5 halo,
alquilo C₁-C₄,
alquenilo C₂-C₃,
alquinilo C₂-C₃,
cicloalquilo C₃-C₄,
- 10 alcoxi C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂,
tetrahidrofuran-2-ilo;
alquiltio C₁-C₄,
alquil C₁-C₄-NH-,
15 (alquil C₁-C₄)₂N-,
halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl,
halo-cicloalquilo C₃-C₄,
halo-alcoxi C₁-C₂, y
halo-alquiltio C₁-C₂.
- 20 4. El compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que:
W es O;
⑧ está unido en la posición meta de



30 y se selecciona de entre el grupo que consiste en un anillo de arilo C₆-C₁₀, un anillo de heteroarilo de 5 a 10 miembros, un anillo de heterociclico de 4 a 10 miembros o un anillo de cicloalquilo de C₃-C₆ miembros, en donde cada anillo ⑧ está sustituido con 0 a 3 grupos R^b;

35 R¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en:

- 35 halo,
alquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄,
halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl, y alquiltio C₁-C₄;

40 R^{1a} se selecciona de entre el grupo que consiste en:

- 40 H,
halo,
alquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄,
halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, y
45 alquiltio C₁-C₄;

45 R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en:

- 50 H,
alquilo C₁-C₄,

halo,
alcoxi C₁-C₄,
CF₃,
CF₃O,
CHF₂, y
OH;

siempre que al menos uno de R^{1a}, R⁸ y R⁹ sea distinto de H;
R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, alcoxi C₁-C₄, halo, CF₃O, CHF₂O y halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos;
R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de entre H y alquilo C₁-C₆, o R⁴ y R⁵ pueden tomarse junto con el carbono al que están unidos para formar un anillo de cicloalquilo C₃-C₆; R^a se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en:

H, halo, OCF₃, NR⁶R⁷, OCHF₂, halo-alquilo C₁-C₂ sustituido con 1 a 5 flúor, CF₃,
alquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄,
alquiltio C₁-C₄,
OH,
CN,
NO₂,
COOH,
alcoxi C₁-C₄-carbonilo,
C(=O)NR⁶R⁷,
alquil C₁-C₄-sulfonilo, y
S(=O)₂NR⁶R⁷;

R^b se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en:

H, halo, OCF₃, NR⁶R⁷, OCHF₂, halo-alquilo C₁-C₂ sustituido con 1 a 5 flúor, CF₃,
alquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄,
alquiltio C₁-C₄,
OH,
CN,
NO₂,
COOH,
alcoxi C₁-C₄-carbonilo,
C(=O)NR⁶R⁷,
alquil C₁-C₄-sulfonilo, y
S(=O)₂NR⁶R⁷; o

R⁶ y R⁷ se seleccionan, independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en:

H,
alquilo C₁-C₄, y
-(CH₂)_n¹ fenilo,

como alternativa, R⁶ y R⁷, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, NR¹³, O y S(O)_p; y R¹³ se selecciona independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄ y -(CH₂)fenilo.

5. El compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que:

R¹ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:

halo,
alquilo C₁-C₄,
alquenilo C₂-C₃,
alquinilo C₂-C₃,
cicloalquilo C₃-C₄,
alcoxi C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂,
tetrahidrofuran-2-ilo;
halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl,

halo-cicloalquilo C₃-C₄, y
halo-alcoxi C₁-C₂;

R^{1a} se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:

- 5 H,
halo,
alquilo C₁-C₄,
alquenilo C₂-C₃,
10 alquinilo C₂-C₃,
cicloalquilo C₃-C₄,
alcoxi C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂,
15 tetrahidrofuran-2-ilo;
halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl,
halo-cicloalquilo C₃-C₄, y
halo-alcoxi C₁-C₂;

R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en:

- 20 H,
halo,
alquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄,
25 halo-alquilo C₁-C₂,
halo-alcoxi C₁-C₂, y
OH;

siempre que al menos uno de R^{1a}, R⁸ y R⁹ sea distinto de H;

R² se selecciona de entre el grupo que consiste en:

- 30 H,
halo,
alquilo C₁-C₄, y
alcoxi C₁-C₄;

R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilitio C₁-C₄, halo, OH, CN, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, alcoxi C₁-C₂-alcoxi C₁-C₂, halo-alquilo C₁-C₃, que contiene de 1 a 5 halógenos y -(CH₂)_n¹-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, di-alquil C₁-C₄-amino y ciano;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, halo, halo-alcoxi C₁-C₄, OH, CN, NO₂, NR⁶R⁷, COOH, alcoxi C₁-C₄, alquilitio C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, (C=O)NR⁶R⁷, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfinilo, S(=O)₂NR⁶R⁷, N(R¹³)(C=O)NR⁶R⁷, N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR⁶R⁷, O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴, heteroarilo de 5 - 6 miembros y alquilo C₁-C₅ sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de entre halo, CF₃, OCF₃, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-aminofenil-alquilo C₁-C₄, (di-alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-amino, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y alquilitio C₁-C₄; R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en:

- 50 H,
alquilo C₁-C₄,
halo-alquilo C₁-C₄,
55 alquilen C₁-C₄-oxi-alquieno C₁-C₄,
alquenilo C₂-C₄,
alquinilo C₂-C₄,
-(CR¹⁴R¹⁴)_n¹-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, di-alquilamino C₁-C₄ y ciano,
- 60 -(CHR¹³)_n¹-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄,
-(CHR¹³)_n¹-heterociclico de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄,
- 65 -(CHR¹³)_n¹-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄ y

5 alquilo C₁-C₄,
 di-alquil C₁-C₄-amino-alquilo C₁-C₄,
 alquil C₁-C₄-carbonilamino-alquilo C₁-C₄,
 di-alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
 di-alquil C₁-C₄-aminofenilo,
 hidroxi-alquilo C₁-C₄,
 ciano-alquilo C₁-C₄,
 10 alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
 alcoxi C₁-C₄-carbonil-alquilo C₁-C₄,
 alcoxi C₁-C₄-carbonilo,
 alquil C₁-C₄-carbonilo,
 fenilcarbonilo; y

15 como alternativa, R⁶ y R⁷, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene átomos de carbono, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, NR¹³, O y S(O)_p;

20 R¹⁴ se selecciona independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilamino, (aril C₆-C₁₀-carbonilamino) y -(CH₂)_n¹fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, di-alquil C₁-C₄-amino y ciano.

25 6. El compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que:

R¹ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:

30 halo,
 alquilo C₁-C₄,
 alquenilo C₂-C₃,
 alquinilo C₂-C₃,
 cicloalquilo C₃-C₄,
 alcoxi C₁-C₄,
 35 alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂,
 tetrahidrofuran-2-ilo;
 alquiltio C₁-C₄,
 halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl,
 halo-cicloalquilo C₃-C₄,
 40 halo-alcoxi C₁-C₂, y
 halo-alquiltio C₁-C₂;

R^{1a} se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:

45 H,
 halo,
 alquilo C₁-C₄,
 alquenilo C₂-C₃,
 alquinilo C₂-C₃,
 cicloalquilo C₃-C₄,
 50 alcoxi C₁-C₄,
 alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂,
 tetrahidrofuran-2-ilo;
 alquiltio C₁-C₄,
 halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl,
 55 halo-cicloalquilo C₃-C₄,
 halo-alcoxi C₁-C₂, y
 halo-alquiltio C₁-C₂;

60 R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en:

H,
 halo,
 alquilo C₁-C₄,
 alcoxi C₁-C₄,
 65 halo-alquilo C₁-C₂, y
 halo-alcoxi C₁-C₂;

siempre que al menos uno de R^{1a}, R⁸ y R⁹ sea distinto de H;
R² se selecciona de entre el grupo que consiste en:

- 5 H,
halo,
alquilo C₁-C₃, y
alcoxi C₁-C₂;
- 10 R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilitio C₁-C₄, halo, OH, CN, OCF₃, alcoxi C₁-C₂-alcoxi C₁-C₂, halo-alquilo C₁-C₃, que contiene de 1 a 5 halógenos, bencilio sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, di-alquil C₁-C₄-amino y ciano, y -(CH₂)_n¹-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, di-alquilamino C₁-C₄ y ciano;
- 15 R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, halo, halo-alcoxi C₁-C₄, OH, CN, NO₂, NR⁶R⁷, COOH, alcoxi C₁-C₄, alquilitio C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, (C=O)NR⁶R⁷, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfinilo, S(=O)₂NR⁶R⁷, N(R¹³)(C=O)NR⁶R⁷, N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR⁶R⁷, O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴, heteroarilo de 5 - 6 miembros y alquilo C₁-C₅ sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de entre halo, CF₃, OCF₃, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-aminofenil-alquilo C₁-C₄, (di-alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-amino, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y alquilitio C₁-C₄;
- 20 y
25 R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en:

H,
alquilo C₁-C₄,
halo-alquilo C₁-C₄,
alquilen C₁-C₄-oxi-alquileno C₁-C₄,
alquenilo C₂-C₄,
alquinilo C₂-C₄,
-(CR¹⁴R¹⁴)_n¹-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, di-alquilamino C₁-C₄ y ciano,
-(CHR¹³)_n¹-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄,
-(CHR¹³)_n¹-heterociclico de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄,
-(CHR¹³)_n¹-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄,
di-alquil C₁-C₄-amino-alquilo C₁-C₄,
di-alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
hidroxi-alquilo C₁-C₄,
ciano-alquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄-carbonil-alquilo C₁-C₄,
50 alcoxi C₁-C₄-carbonilo,
alquil C₁-C₄-carbonilo,
fenilcarbonilo;
alcoxi C₁-C₄-carbonilamino-alquil C₁-C₄-carbonilo,
di-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-carbonilo,
55 amino-alquil C₁-C₄-carbonilo,
heterociclico de 4 a 10 miembros-carbonilo y,

como alternativa, R⁶ y R⁷, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, NR¹³, O y S(O)p.

60 7. El compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que:

65

R¹ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:

- halo,
alquilo C₁-C₄,
alquenilo C₂-C₃,
5 alquinilo C₂-C₃,
cicloalquilo C₃-C₄,
alcoxi C₁-C₄,
alquiltio C₁-C₄,
halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl,
10 halo-cicloalquilo C₃-C₄,
halo-alcoxi C₁-C₂, y
halo-alquiltio C₁-C₂;
- R^{1a} se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:
15 H,
halo,
alquilo C₁-C₄,
alquenilo C₂-C₃,
20 alquinilo C₂-C₃,
cicloalquilo C₃-C₄,
alcoxi C₁-C₄,
alquiltio C₁-C₄,
halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl,
25 halo-cicloalquilo C₃-C₄,
halo-alcoxi C₁-C₂, y
halo-alquiltio C₁-C₂;
- R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en:
30 H,
halo,
alquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄,
35 halo-alquilo C₁-C₂, y
halo-alcoxi C₁-C₂;
- siempre que al menos uno de R^{1a}, R⁸ y R⁹ sea distinto de H;
R² se selecciona de entre el grupo que consiste en:
40 H,
flúor,
cloro, y
CH₃;
- 45 R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, alcoxi C₁-C₃,
alquiltio C₁-C₃, halo, OH, CN, OCF₃ y halo-alquilo C₁-C₃, que contiene de 1 a 5 halógenos;
R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxi-alquilo C₁-C₃ y
50 alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, o R⁴ y R⁵ pueden tomarse junto con el carbono al que están unidos para formar un
anillo de cicloalquilo C₃-C₇;
R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, halo, halo-alcoxi C₁-C₄, OH, CN, NO₂, NR⁶R⁷, COOH, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, (C=O)NR⁶R⁷ alcoxi C₁-C₄-
55 alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfinilo, S(=O)₂NR⁶R⁷, N(R¹³)(C=O)NR⁶R⁷, N(R¹³)(C=O)OR¹⁴,
N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR⁶R⁷, O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴, heteroarilo
de 5 - 6 miembros y alquilo C₁-C₅ sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de entre halo,
CF₃, OCF₃, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-aminofenil-alquilo
C₁-C₄, (di-alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-amino, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y alquiltio C₁-C₄;
R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en:
- 60 H,
alquilo C₁-C₄,
halo-alquilo C₁-C₄,
alquilen C₁-C₄-oxi-alquieno C₁-C₄,
alquenilo C₂-C₄,
65 -(CR¹⁴R¹⁴)_n-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que
consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH,

OCHF₂, di-alquilamino C₁-C₄ y ciano,
 -(CHR^{13})_n¹-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄,
 -(CHR^{13})_n¹-heterociclico de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄,
 -(CHR^{13})_n¹-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄,
 5 di-alquil C₁-C₄-amino-alquilo C₁-C₄,
 di-alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
 hidroxi-alquilo C₁-C₄,
 10 ciano-alquilo C₁-C₄,
 alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
 15 alcoxi C₁-C₄-carbonil-alquilo C₁-C₄,
 alcoxi C₁-C₄-carbonilo,
 alquil C₁-C₄-carbonilo,
 fenilcarbonilo;
 20 alcoxi C₁-C₄-carbonilamino-alquil C₁-C₄-carbonilo,
 di-alquil C₁-C₄-amino-alquil C₁-C₄-carbonilo,
 amino-alquil C₁-C₄-carbonilo,
 25 heterociclico de 4 a 10 miembros-carbonilo y,
 como alternativa, R⁶ y R⁷, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, NR¹³, O y S(O)_p;
 30 R¹⁴ se selecciona independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilamino, aril C₆-C₁₀-carbonilamino y -(CH₂)_n¹fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, di-alquil C₁-C₄-amino y ciano,
 35 R¹⁰ se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, halo y halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl; y
 n¹, en cada caso, se selecciona de entre 0, 1, 2, 3 o 4.

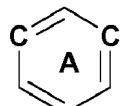
8. El compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que:

W es O;
 40 R¹ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:
 halo,
 alquilo C₁-C₂,
 ciclopropilo,
 45 alcoxi C₁-C₂,
 alquilitio C₁-C₂,
 halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl, y
 halo-cicloalquilo C₃-C₄;
 50 R^{1a} se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:
 H,
 halo,
 alquilo C₁-C₂,
 ciclopropilo,
 55 alcoxi C₁-C₂,
 alquilitio C₁-C₂,
 halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl, y
 halo-cicloalquilo C₃-C₄;
 60 R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en:
 H,
 flúor,
 cloro,
 65 alquilo C₁-C₃,
 alcoxi C₁-C₂, y

halo-alquilo C₁-C₂;

siempre que al menos uno de R^{1a}, R⁸ y R⁹ sea distinto de H;
R² es H;

- 5 X¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en CH o N;
X², X³ y X⁴ se seleccionan independientemente de entre CR³;
R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, flúor, cloro, OCF₃ y halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos;
10 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxi-alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃;



- 15 se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo;
B se selecciona de entre el grupo que consiste en un arilo C₆-C₁₀, un heteroarilo de 5 a 10 miembros, un heterociclico de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, y S, y un cicloalquilo C₃-C₆ que puede contener insaturación, todos los cuales están sustituidos con 0 a 3 grupos R^b;
20 R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, halo, halo-alcoxi C₁-C₄, OH, CN, NO₂, NR⁶R⁷, COOH, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, (C=O)NR⁶R⁷, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfinilo, S(=O)₂NR⁶R⁷, N(R¹³)(C=O)NR⁶R⁷, N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR⁶R⁷, O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴, heteroarilo de 5 - 6 miembros y alquilo C₁-C₅ sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de entre halo, CF₃, OCF₃, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-aminofenil-alquilo C₁-C₄, (di-alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-amino, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y alquiltio C₁-C₄; R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en:

- 30 H,
alquilo C₁-C₄,
halo-alquilo C₁-C₄,
alquenilo C₂-C₄,
-(CR¹⁴R¹⁴)_n¹-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, di-alquilamino C₁-C₄ y ciano,
- 35 -(CHR¹³)_n¹-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄,
-(CHR¹³)_n¹-heterociclico de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄,
- 40 -(CHR¹³)_n¹-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄,
di-alquil C₁-C₄-amino-alquilo C₁-C₄,
di-alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
- 45 hidroxi-alquilo C₁-C₄,
ciano-alquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄-carbonil-alquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄-carbonilo,
- 50 alquil C₁-C₄-carbonilo,
fenilcarbonilo;
alcoxi C₁-C₄-carbonilamino-alquilo C₁-C₄-carbonilo, y
di-alquil C₁-C₄-amino-alquilo C₁-C₄-carbonilo,
- 55 como alternativa, R⁶ y R⁷, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, NR¹³, O y S(O)_p;
- 60 R¹⁴ se selecciona independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilamino y -(CH₂)_n¹fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, di-alquil C₁-C₄-amino y ciano; y

n^1 , en cada caso, se selecciona de entre 0, 1, 2 o 3.

9. El compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que:

- 5 W es O;
 R¹ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:

 10 alquilo C₁-C₂,
 alcoxi C₁-C₂,
 alquilitio C₁-C₂, y
 halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl;

R^{1a} se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:

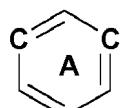
- 15 H,
 flúor,
 cloro,
 alquilo C₁-C₂,
 alcoxi C₁-C₂,
 20 alquilitio C₁-C₂, y
 halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, donde halo es F o Cl;

R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en:

- 25 H,
 flúor,
 cloro,
 CH₃,
 OCH₃,
 30 CF₃, y
 CHF₂;

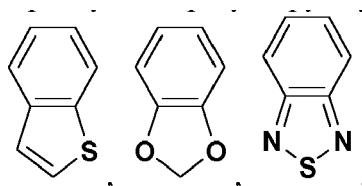
siempre que al menos uno de R^{1a}, R⁸ y R⁹ sea distinto de H;
R² es H;

- 35 X¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en CH o N;
X² y X⁴ son CH;
X³ es CR³;
R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, flúor, cloro, OCF₃ y halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos;
 40 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de entre H y alquilo C₁-C₆;

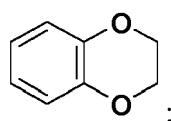


se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo;

- 45 ⑤ se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, naftil piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tienilo, tiazolilo,



- 50 y



R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, halo, halo-alcoxi C₁-

5 C₄, OH, CN, NO₂, NR⁶R⁷, COOH, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, (C=O)NR⁶R⁷, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfinilo, S(=O)₂NR⁶R⁷, N(R¹³)(C=O)NR⁶R⁷, N(R¹³(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR⁶R⁷, O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴, heteroarilo de 5 - 6 miembros y alquilo C₁-C₅ sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de entre halo, CF₃, OCF₃, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-aminofenil-alquilo C₁-C₄, (di-alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-amino, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y alquiltio C₁-C₄; R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en:

10 H,
 alquilo C₁-C₄,
 halo-alquilo C₁-C₄,
 alquenilo C₂-C₄,
 -(CR¹⁴R¹⁴)_n¹-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, di-alquilamino C₁-C₄ y ciano,
15 -(CHR¹³)_n¹-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄,
 -(CHR¹³)_n¹-heterociclico de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄,
20 -(CHR¹³)_n¹-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄,
 di-alquil C₁-C₄-amino-alquilo C₁-C₄,
25 di-alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
 hidroxi-alquilo C₁-C₄,
 ciano-alquilo C₁-C₄,
 alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
30 alcoxi C₁-C₄-carbonil-alquilo C₁-C₄,
 alcoxi C₁-C₄-carbonilo,
 alquil C₁-C₄-carbonilo, y
 fenilcarbonilo;
35 como alternativa, R⁶ y R⁷, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, NR¹³, O y S(O)p;
40 R¹³ se selecciona independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₃;
 R¹⁴ se selecciona independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃ y halo-alquilo C₁-C₂; y
 n¹, en cada caso, se selecciona de entre 0, 1, 2 o 3.

45 10. El compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que:

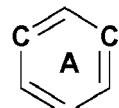
50 W es O;
 Y es S o -CH=CH-;
 R¹ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:

55 50 CH₃,
 OCH₃,
 SCH₃,
 CHFCH₃, y
 CF₂CH₃;

55 R^{1a} se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:

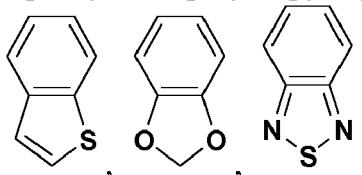
60 55 cloro,
 CH₃, y
 OCH₃,
65 R² es H;
 X¹ es CH;
 X² y X⁴ son CH;
 X³ es CR³;
 R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en OCH₃, flúor y cloro;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de entre H y CH₃:

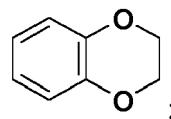


se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo;

5 ⑧ se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, naftil piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, tienilo, tiazolilo,



10 y



15 R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H, halo, halo-alcoxi C₁-C₄, OH, CN, NO₂, NR⁶R⁷, COOH, alcoxi C₁-C₄, alquilitio C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, (C=O)NR⁶R⁷, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-sulfonilo, alquil C₁-C₄-sulfinilo, S(=O)₂NR⁶R⁷, N(R¹³)(C=O)NR⁶R⁷, N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR⁶R⁷, O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, O(C=O)OR¹⁴, heteroarilo de 5 - 6 miembros y alquilo C₁-C₅ sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de entre halo, CF₃, OCF₃, OH, hidroxi-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-aminofenil-alquilo C₁-C₄, (di-alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, di-alquil C₁-C₄-amino, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo y alquilitio C₁-C₄; R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en:

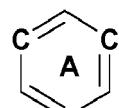
25 H,
alquilo C₁-C₄,
halo-alquilo C₁-C₄,
di-alquil C₁-C₄-amino-alquilo C₁-C₄,
di-alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
hidroxi-alquilo C₁-C₄,
ciano-alquilo C₁-C₄,
30 alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄-carbonil-alquilo C₁-C₄,
y alcoxi C₁-C₄-carbonilo;

35 como alternativa, R⁶ y R⁷, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono, sustituido con 0 a 2 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en halo, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, OH, oxo, hidroxi-alquilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, NR¹³, O y S(O)_p;

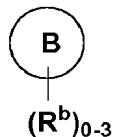
40 R¹³ se selecciona independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₃;
R¹⁴ se selecciona independientemente, en cada caso, de entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₃; y n¹, en cada caso, se selecciona de entre 0, 1, 2 o 3.

11. El compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que:

45 X¹ es CH o N;
R¹ es alcoxi C₁-C₃ o halo-alquilo C₁-C₂ que contiene de 1 a 5 halógenos;
R² es H;
R³ es H, alcoxi C₁-C₄ o halógeno;

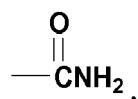


se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo y pirimidinilo, todos los cuales están sustituidos con 0 a 2 grupos R^a;



se selecciona de entre el grupo que consiste en:

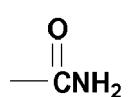
- 10 a) fenilo;
 b) fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes R^b seleccionados de entre halo, OH, halo-alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, CN, NO₂,



- 15 N(alquil)₂, CF₃, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄;
 c) fenilo condensado con un grupo heterociclo;
 d) heteroarilo monocíclico que contiene 5 o 6 miembros de anillo que contienen:

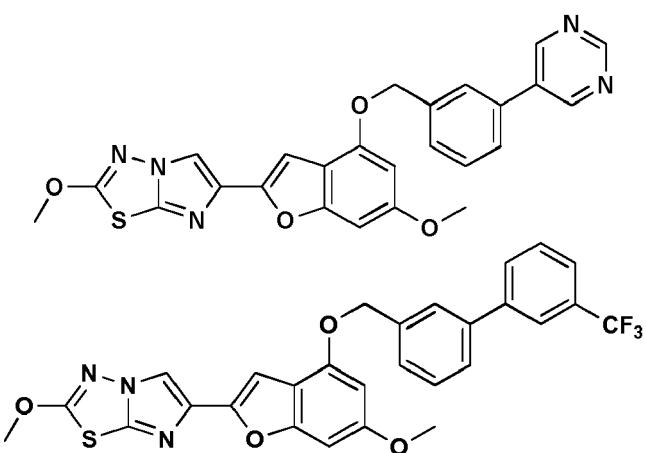
- 20 1 átomo de oxígeno,
 2 átomos de nitrógeno,
 2 átomos de azufre,
 1 átomo de nitrógeno,
 1 átomo de azufre,
 1 átomo de oxígeno,

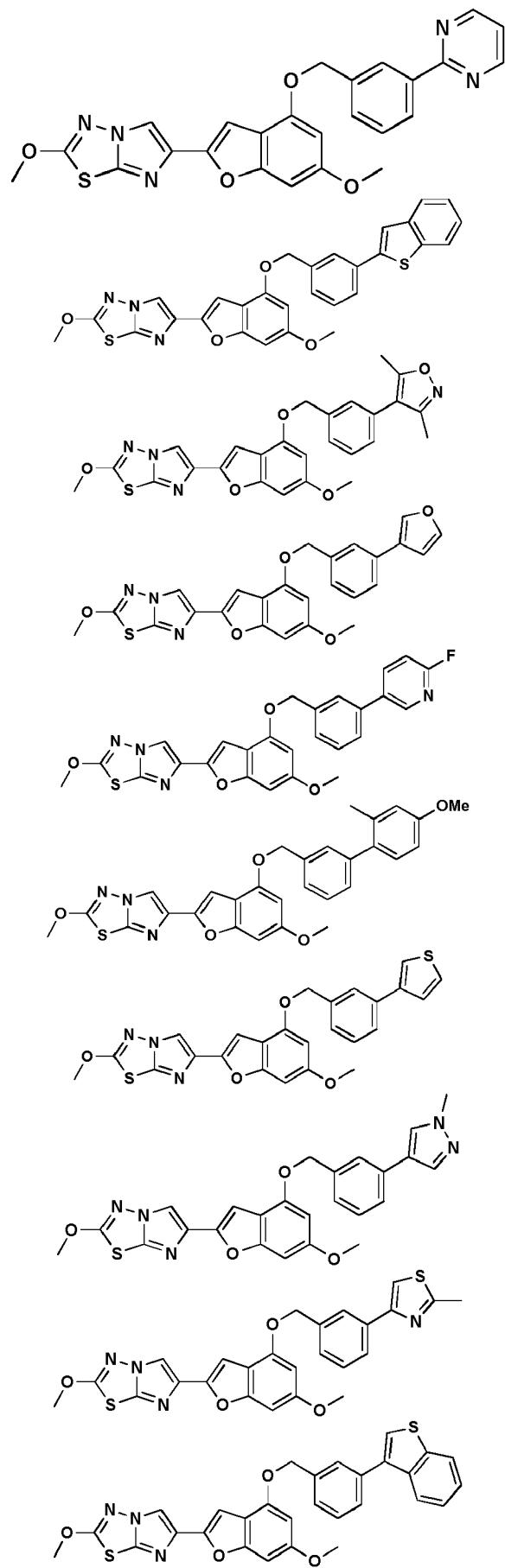
- 25 e) combinaciones de los mismos, heteroarilo monocíclico que está sustituido con 0 a 2 sustituyentes R^b seleccionados de entre halo, CN, NO₂, OH, alquilo C₁-C₄, halo-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halo-alcoxi C₁-C₄,



- 30 N(alquil)₂, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, COOH, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, heterociclico o heterociclicarbonilo; y
 e) heteroarilo bicíclico que contiene 8 o 9 miembros de anillo y que contiene un átomo de azufre, átomos de nitrógeno o combinaciones de los mismos en el anillo.

- 35 12. El compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el compuesto se selecciona de entre

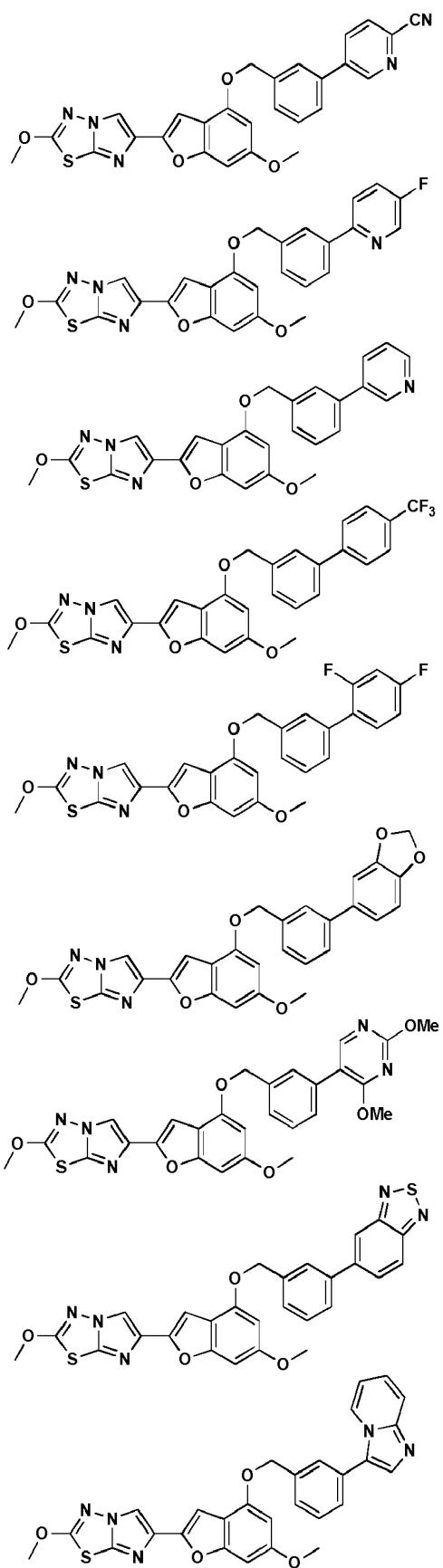




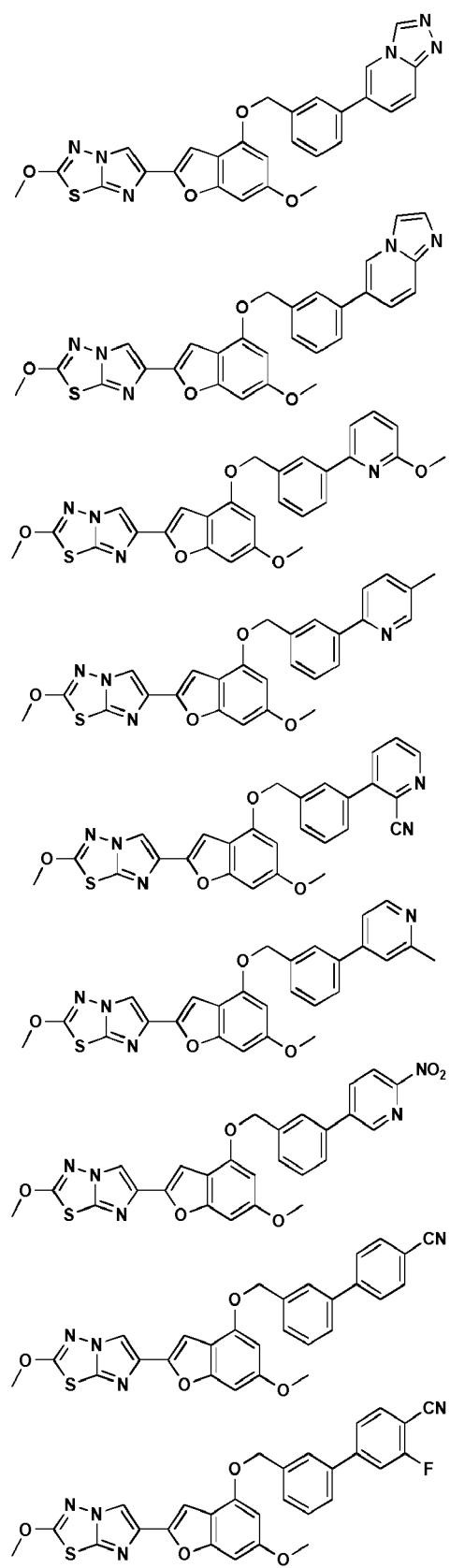
5

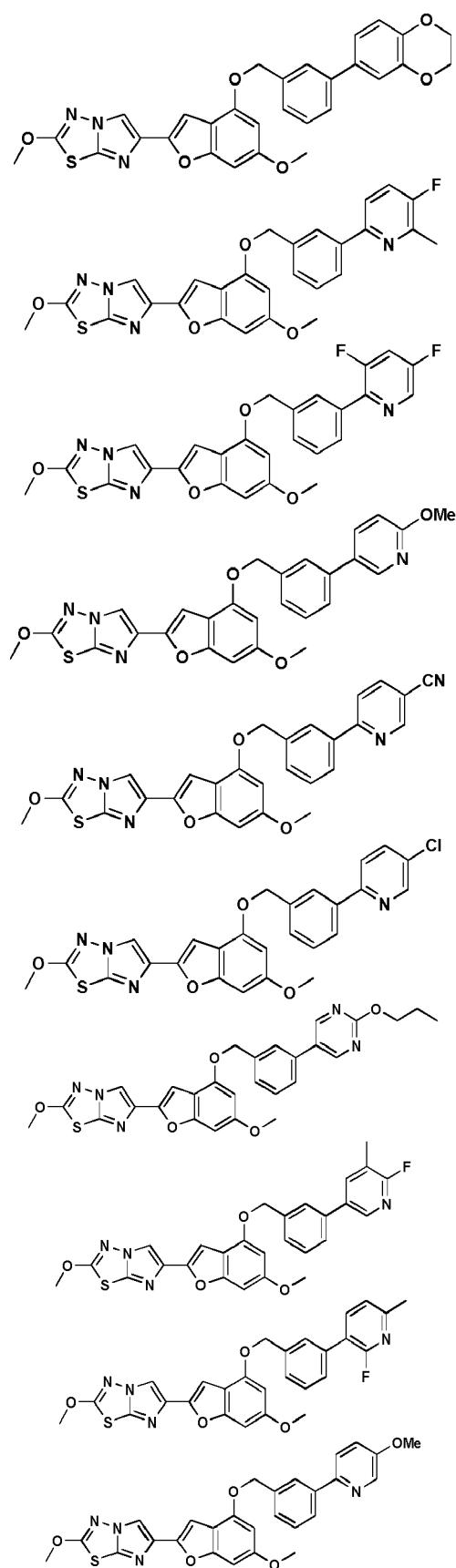
10

5

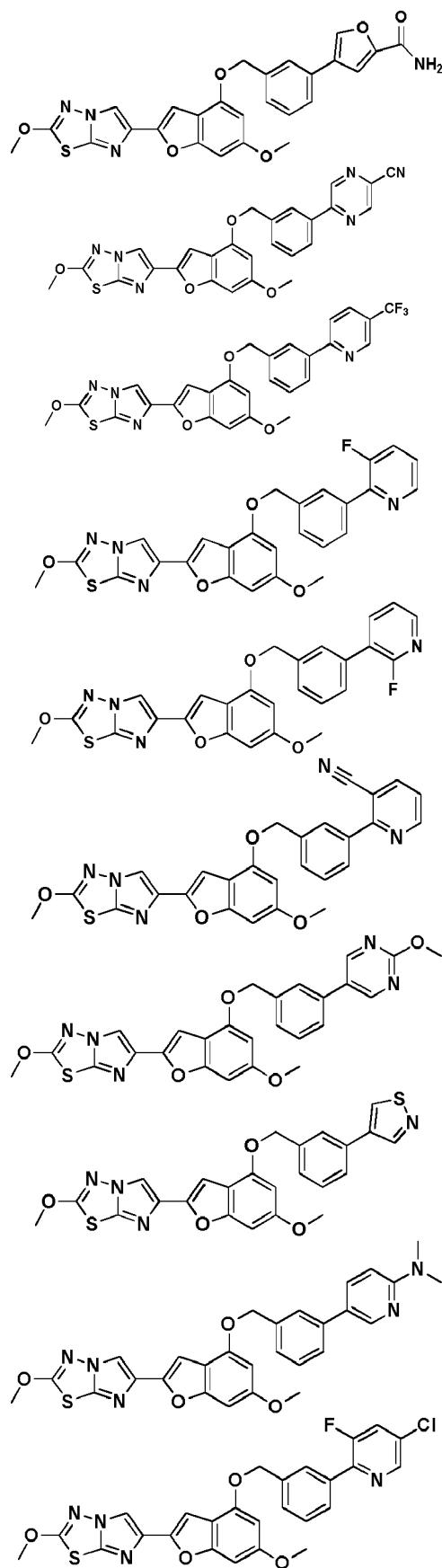


5



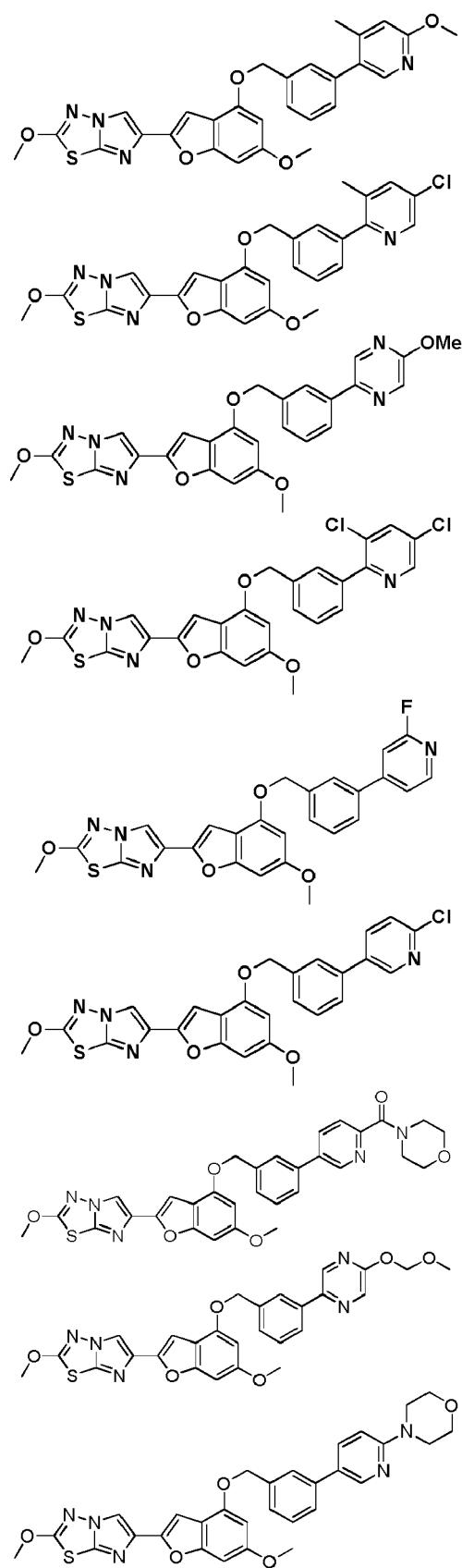


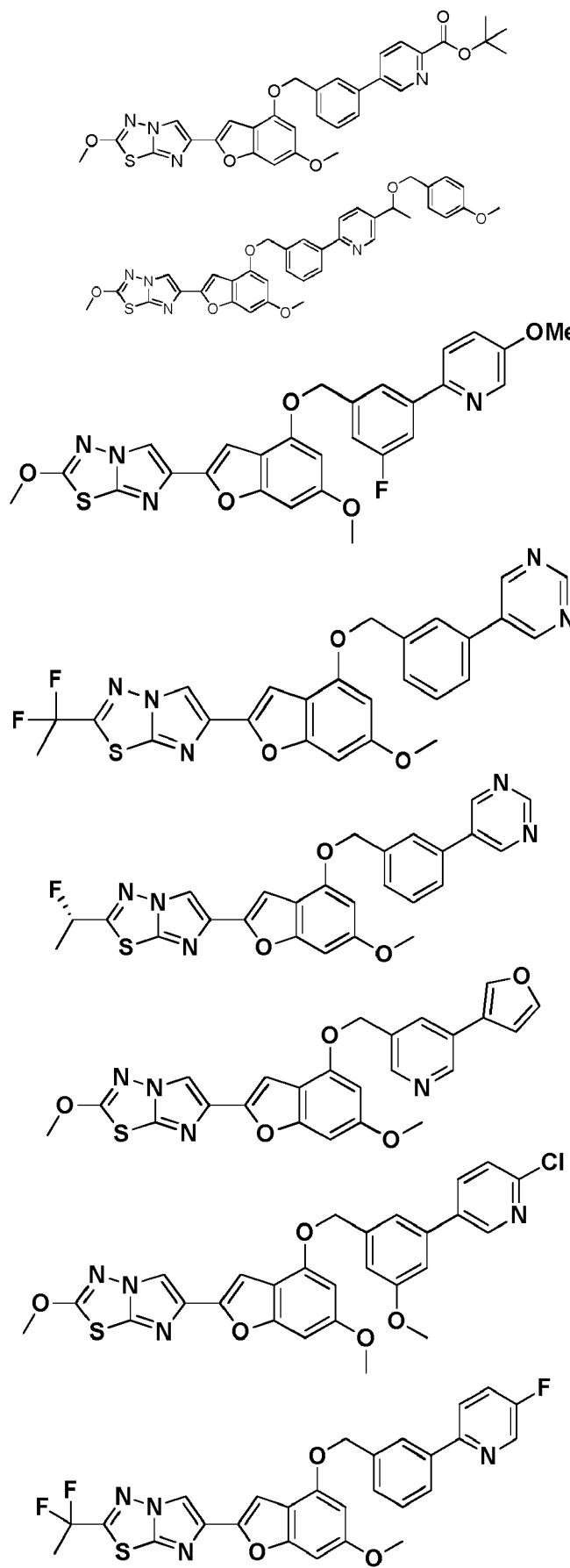
5



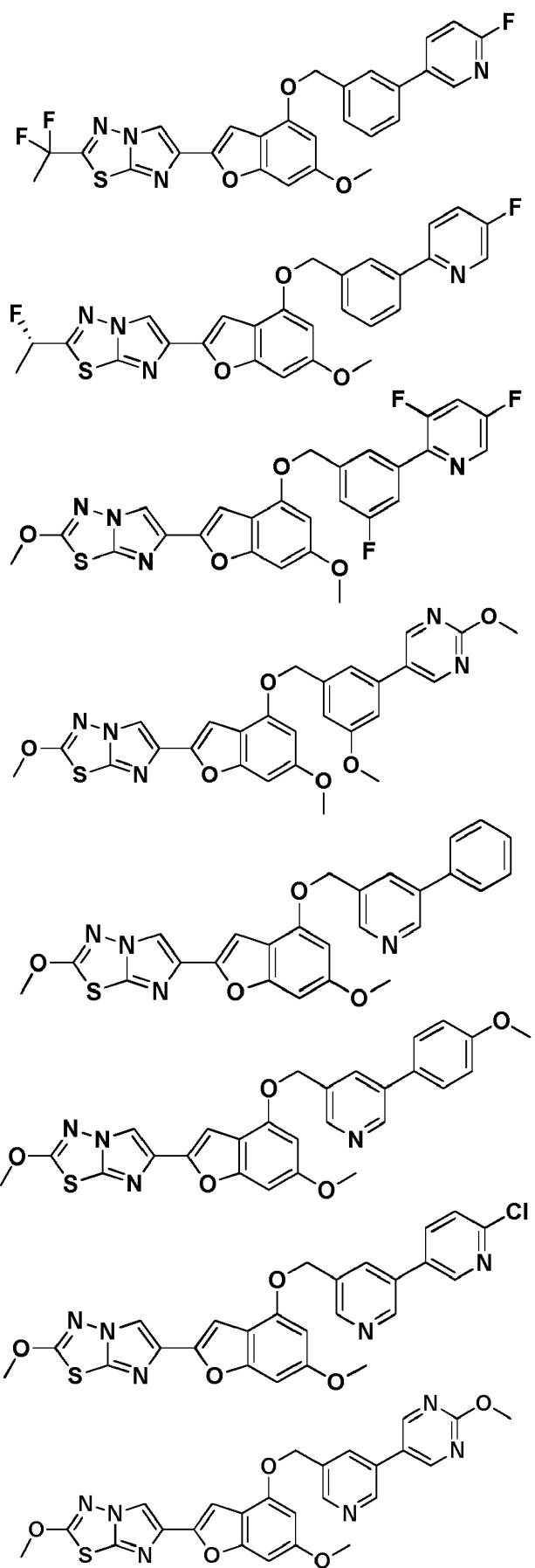
10

5

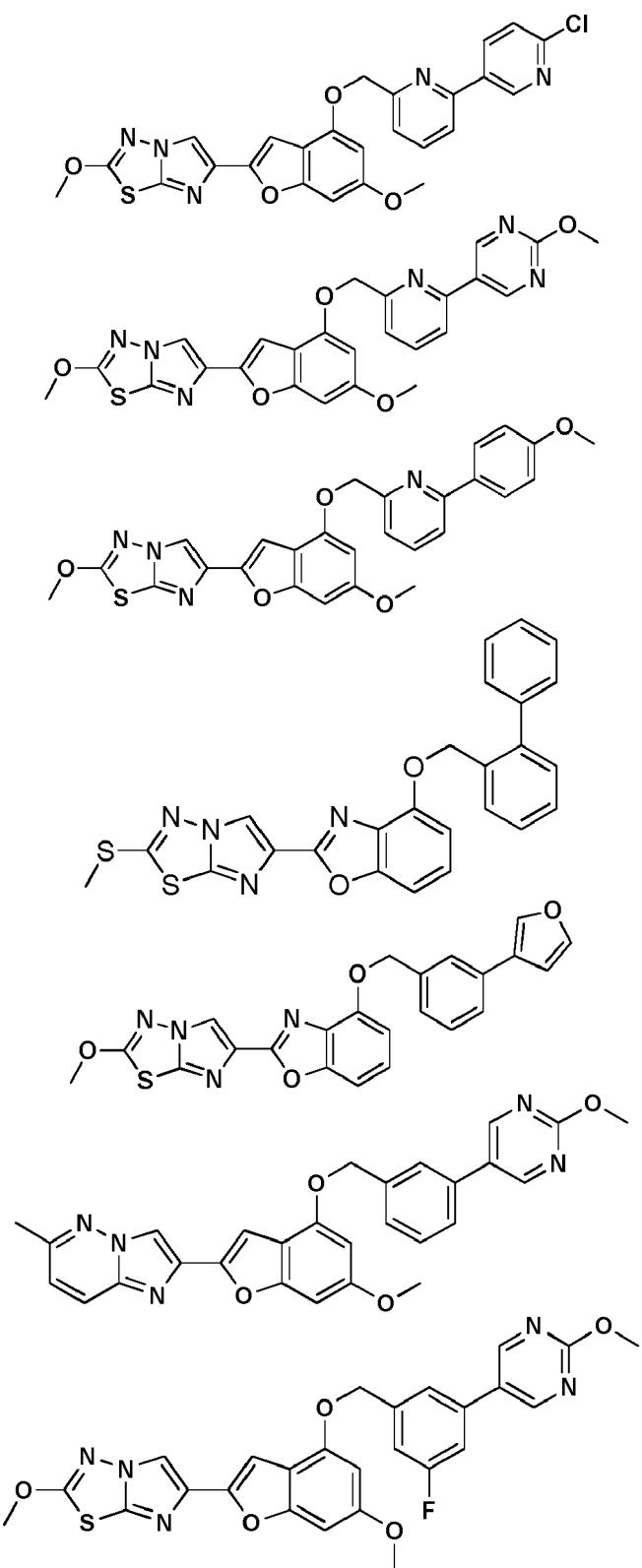


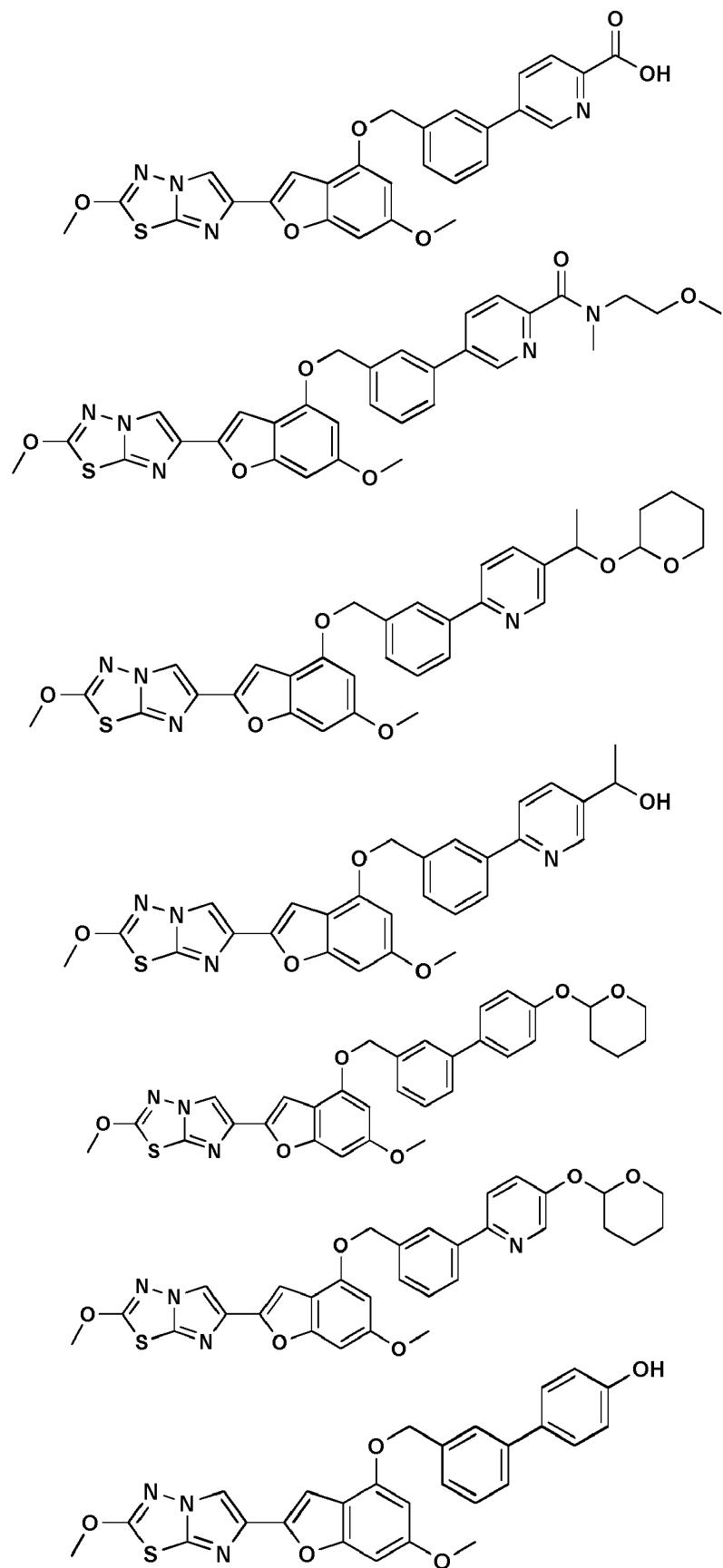


5

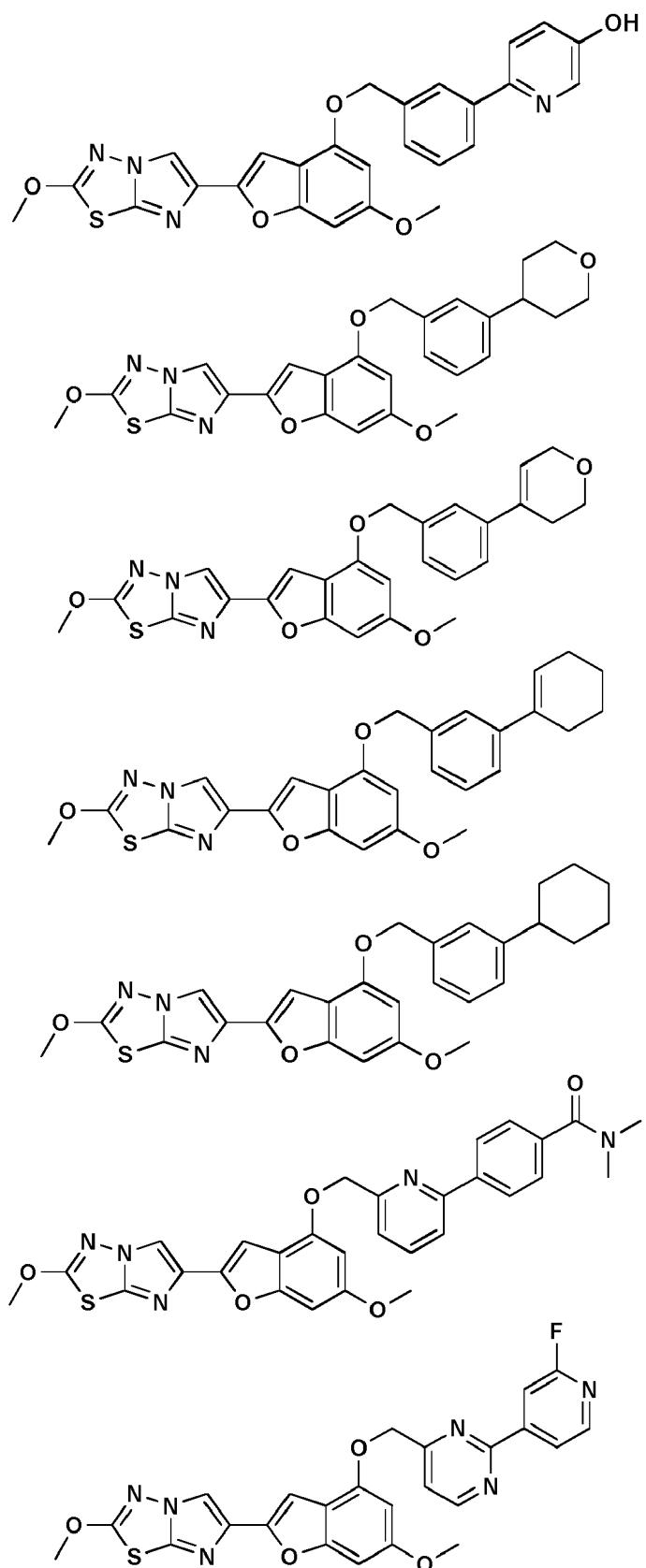


5

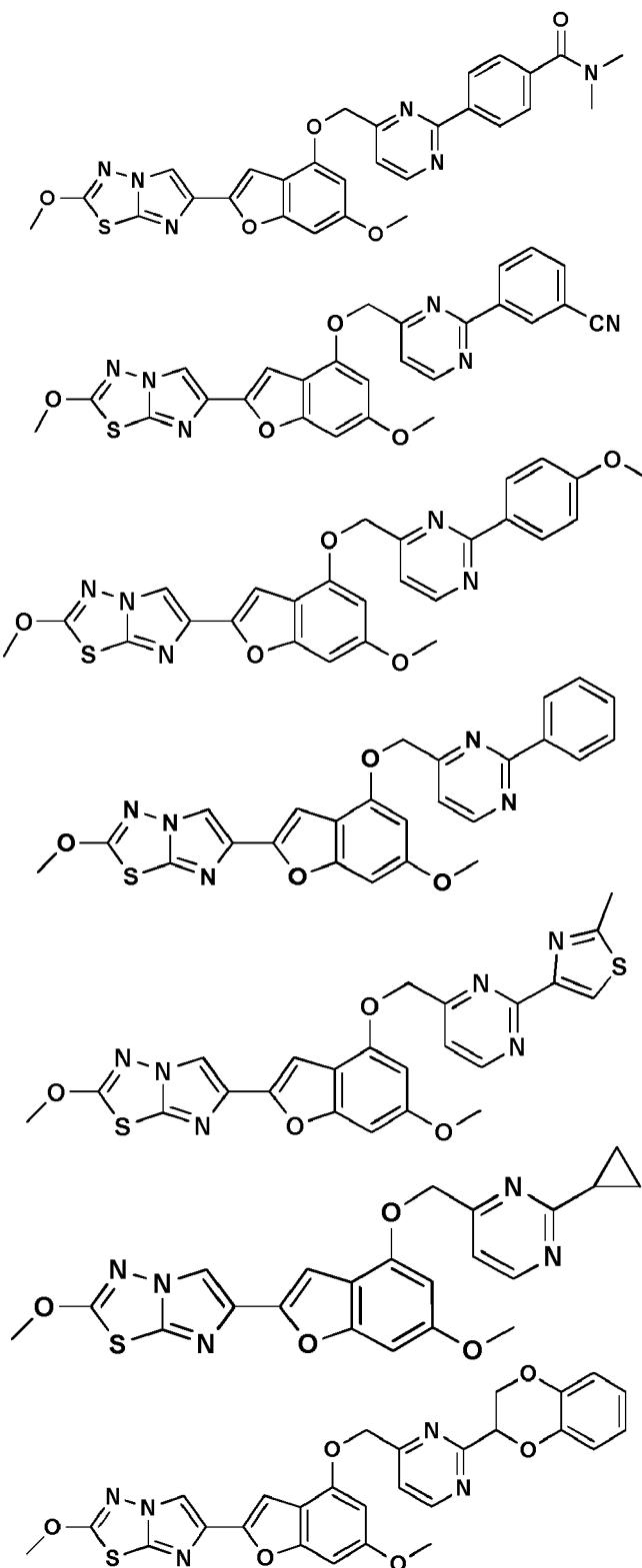




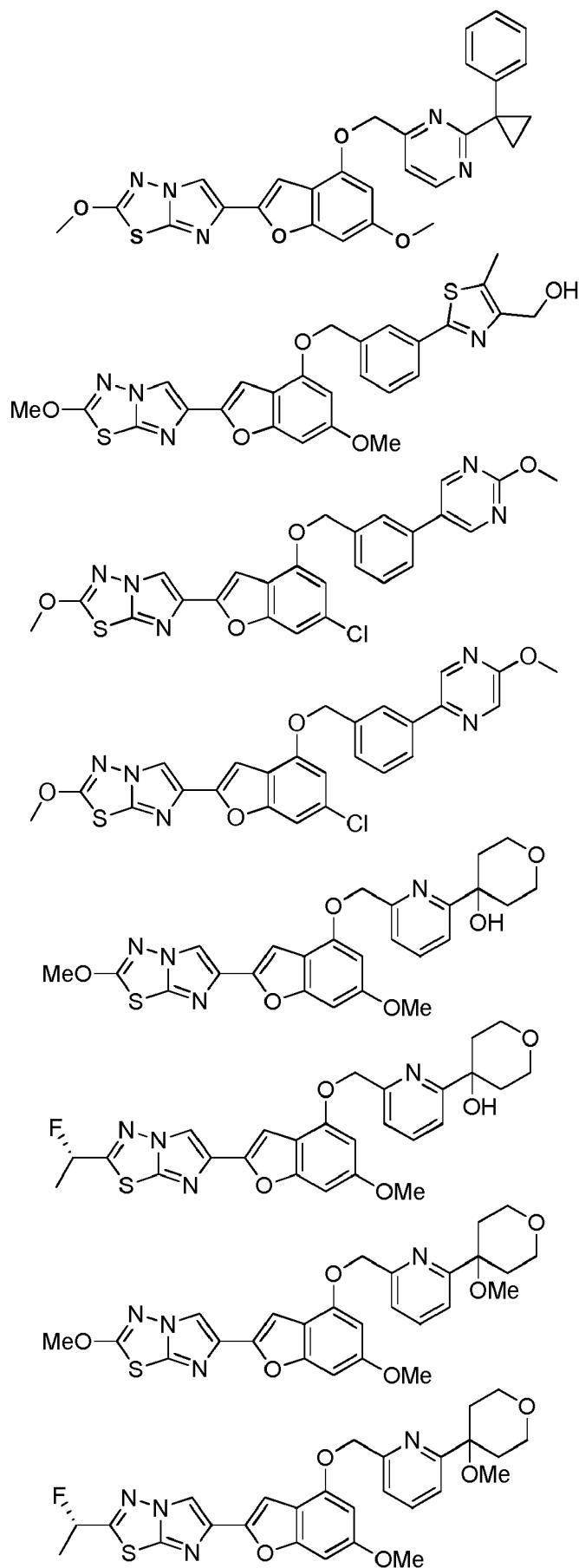
5

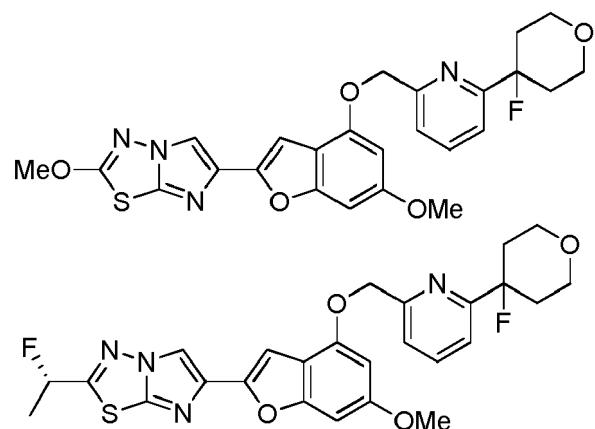


5



5





- 5 13. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, solo o junto con otro agente terapéutico.

14. Un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico o la profilaxis primaria o secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de entre el grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica.
- 5 15. Un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, para su uso en terapia.

10

Fig. 1. Agregación de plaquetas lavadas humanas inducida por alfa-trombina 1,5 nM

Ejemplo 13

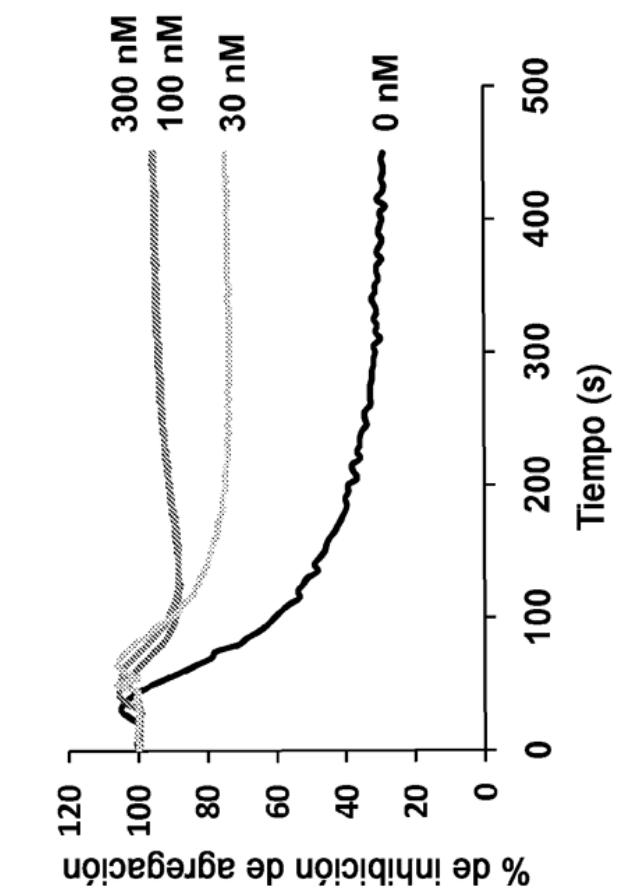


Fig. 2. Inhibición de agregación de plaquetas Curva dosis - respuesta

Ejemplo 13

