



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 297**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/04** (2006.01) **C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 405/04** (2006.01) **C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 409/14** (2006.01) **C07D 417/04** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01) **A61K 31/4178** (2006.01)  
**A61K 31/422** (2006.01) **A61K 31/4245** (2006.01)  
**A61K 31/427** (2006.01) **A61K 31/443** (2006.01)  
**A61K 31/4433** (2006.01) **A61K 31/4436** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07798049 .8**

96 Fecha de presentación : **04.06.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2029572**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.03.2009**

54 Título: **Compuestos orgánicos.**

30 Prioridad: **05.06.2006 US 810915 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.05.2011**

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**  
**NOVARTIS PHARMA GmbH y**  
**XENON PHARMACEUTICALS Inc.**

72 Inventor/es: **Dales, Natalie;**  
**Fonarev, Julia;**  
**Fu, Jianmin;**  
**Hou, Duanjie;**  
**Kamboj, Rajender;**  
**Kodumuru, Vishnumurthy;**  
**Pokrovskaia, Natalia;**  
**Raina, Vandna;**  
**Sun, Shaoyi y**  
**Zhang, Zaihui**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 358 297 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

Compuestos orgánicos.

## CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se relaciona con el campo de inhibidores de estearoil-CoA desaturasa y usos de tales compuestos en el tratamiento y/o prevención de varias enfermedades humanas mediadas por enzimas de estearoil-CoA desaturasa (SCD).

## ANTECEDENTE DE LA INVENCION

10 Las enzimas desaturasa acilo catalizan la formación de un enlace doble en ácidos grasos derivados de fuentes de alimentación o síntesis de novo en el hígado. En los mamíferos, por lo menos existen tres desaturasas de ácido graso, cada una con especificidad diferente: delta-9, delta-6, y delta-5, que introduce un enlace doble en las posiciones 9-10, 6-7, y 5-6 respectivamente.

15 Las estearoil-CoA desaturasas (SCD) actúan con cofactores (otros agentes) tal como NADPH, citocromo b5, reductasa citocromo b5, Fe, y O<sub>2</sub> molecular para introducir un enlace doble en la posición C9-C10 (delta 9) de ácidos grasos saturado, cuando se conjuga con la Coenzima A (CoA). Los sustratos preferidos son palmitoil-CoA (16:0) y estearoil-CoA (18:0), que se convierten a palmitoleoil-CoA (16:1) y oleoil-CoA (18:1), respectivamente. Los ácidos grasos monoinsaturados resultantes son sustratos para el metabolismo adicional mediante elongasas de ácido graso o incorporación en fosfolípidos, triglicéridos, y ésteres de colesterol. Se ha clonado un número de genes SCD de mamífero. Por ejemplo, se han identificado dos genes en humanos (hSCD1 y hSCD5) y se han aislado de ratón cuatro genes SCD (SCD1, SCD2, SCD3, y SCD4). Aunque se ha conocido la función bioquímica básica del SCD en ratas y ratones desde 1970 (Jeffcoat, R. et al., Eur. J. Biochem. (1979), Vol. 101, No.2, pp. 439-445; de Antueno, R. et al., Lipids (1993), Vol. 28, No. 4, pp. 285-290), solo recientemente se ha implicado directamente en procesos de enfermedad humana.

Los dos genes humanos SCD se han descrito previamente: hSCD1 por Brownlie et al., solicitud de patente publicada PCT, WO 01/62954, y hSCD2, solicitud de patente publicada PCT, WO 02/26944.

25 A la fecha, la única molécula pequeña, compuestos similares a fármacos conocidos que inhiben o modulan específicamente la actividad de SCD se encuentran en las siguientes solicitudes de patente publicadas PCT: WO 06/034338, WO 06/034446, WO 06/034441, WO 06/034440, WO 06/034341, WO 06/034315, WO 06/034312, WO 06/034279, WO 06/014168, WO 05/011657, WO 05/011656, WO 05/011655, WO 05/011654 y WO 05/011653. También se han descrito inhibidores SCD en Zhao et al., Biorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2007, y solicitudes de patente publicadas PCT WO 06/130986 y WO 07/009236.

35 Antes del descubrimiento de los anteriores compuestos, solo se han utilizado ciertos hidrocarburos de cadena larga, análogos de sustrato de ácido esteárico, para estudiar la actividad SCD. Los ejemplos conocidos incluyen ácidos tia-grasos, ácidos grasos ciclopropenoides, y ciertos isómeros de ácido linoleico conjugados. Específicamente, se considera que el ácido linoleico conjugado cis-12, trans-10 inhibe la actividad de la enzima SCD y reduce la abundancia de mRNA SCD1, aunque el isómero cis-9, trans-11 de ácido linoleico conjugado no tiene esta actividad biológica. También se sabe que los ácidos grasos ciclopropenoides, tal como aquellos encontrados en semillas de algodón y esterculia, inhiben la actividad SCD. Por ejemplo, el ácido estercúlico (ácido 8-(2 octilciclopropenil) octanoico) y el ácido malvático (ácido 7-(2-ocilciclopropenil) heptanoico) son derivados C18 y C16 de ácidos grasos esterculoilo y malvaloilo, respectivamente, que tienen anillos ciclopropeno en su posición C9-C10.

40 Estos agentes se pueden acoplar a CoA para actuar como inhibidores y se considera que inhiben la actividad enzimática SCD mediante interacción directa con el complejo de enzima, que inhibe así la desaturación delta- 9. Otros agentes que pueden inhibir la actividad SCD incluyen ácidos tia-grasos, tal como ácido 9-tiasteárico (también llamado ácido 8-noniltiooctanoico) y otros ácidos grasos con un grupo funcional tioéster.

45 Existe una gran necesidad no satisfecha de inhibidores de molécula pequeña de la actividad de la enzima SCD porque ahora hay una fuerte evidencia de que la actividad del SCD está implicada directamente en procesos de enfermedad humana comunes: Ver por ejemplo, Attie, A.D. et al., "Relationship between desaturase estearoil-CoA activity and plasma triglycerides in human and mouse hypertriglyceridemia", J. Lipid Res. (2002), Vol. 43, No. 11, pp. 1899-907; Cohen, P. et al., "Role for desaturase estearoil-CoA-1 in leptin mediated weight loss", Science (2002), Vol. 297, No. 5579, pp. 240-3, Ntambi, J. M. et al., "Loss of desaturase estearoil-CoA-1 function protects mice against adiposity", Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (2002), Vol. 99, No. 7, pp. 11482-6, Gutierrez-Juarez, R. et al. "Critical role of estearoil CoA desaturase-1 (SCD1) in the onset of diet-induced hepatic insulin resistance", J. Clin. Invest. (2006), Vol 116, No. 6, pp. 1686-95, Dobrzyn A. and Dobrzyn P. "Estearoil-CoA desaturase - a new player in skeletal muscle metabolism regulation", J. Physiol Pharmacol. (2006), Vol 57 Suppl 10, pp. 31-42, Sampath, H. et al.,

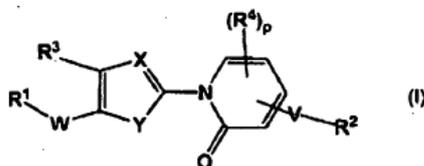
"Estearoil-CoA-1 desaturase mediates the pro-lipogenic effects of dietary saturated fat", J. Biol. Chem., (2007), Vol. 282, No. 4, pp 2483-93, Xu H. et al., "Hepatic knockdown of estearoil-CoA desaturase 1 via RNA interference in obese mice decreases lipid content and changes fatty acid composition", Front. Biosci. (2007), Vol. 12, pp 3781-94.

5 La presente invención resuelve este problema al presentar nuevas clases de compuestos como fármacos que son útiles en la modulación de la actividad SCD y regulación de los niveles de lípido, especialmente niveles de lípido en plasma, y que son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por SCD tales como enfermedades relacionadas con dislipidemia y trastornos de metabolismo de lípidos, especialmente enfermedades relacionadas con niveles de lípido elevados, enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, síndrome metabólico.

#### RESUMEN DE LA INVENCION

10 La presente invención proporciona derivados heterocíclicos que modulan la actividad de estearoil-CoA desaturasa.

De acuerdo con lo anterior, en un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula (I):



15 en la que V, W, X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y p tienen los significados que conducen a un compuesto seleccionado del grupo que consiste de los compuestos

N-bencil-2-(4- (ciclopropilmetoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,

N-bencil-2-(4-metoxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,

N-bencil-2-(4- (2-ciclopropiletoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,

2-(4- (2-ciclopropiletoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-(4-fluorobencil)-4-metiltiazol-5- carboxamida,

20 2-(4- (2-ciclopropiletoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5- carboxamida,

N-(4-fluorobencil)-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,

N-bencil-2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-1H-imidazol-5- carboxamida,

2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-1H-imidazol-5- carboxamida,

N-bencil-2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-1,4-dimetil-1H-imidazol-5- carboxamida,

25 2-(4-metoxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5- carboxamida,

4-metil-2-(2-oxo-4-((5-(trifluorometil) furan-2-il)metoxi) piridin-1 (2H)-il)-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5- carboxamida,

2-(4- (4-fluorobenciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5- carboxamida,

N-(4-fluorobencil)-2-(4- (4-fluorobenciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,

30 N-(3-fluorobencil)-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,

N-(4-fluorofenetil)-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,

N-(3,4-difluorobencil)-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,

2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(piridin-4-ilmetil)tiazol-5- carboxamida,

- 2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-((5-metilpirazin-2-il)metil)tiazol-5- carboxamida,  
 2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(oxazol-2-ilmetil)tiazol-5- carboxamida,  
 5-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiofeno-2- carboxamida,  
 N-bencil-2-(4- (4-fluorobenciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,  
 5 N-bencil-2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-2-(5-(benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-4-metil-2-(2-oxo-5-(trifluorometil) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-4-metil-2-(2-oxo-3-(trifluorometil) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-4-metil-2-(2-oxo-4-(trifluorometil) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida,  
 10 N-bencil-2-(3-(benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-2-(5-(benciloxi)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-2-(6-(benciloxi)-2-oxoquinolin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida, N-bencil-4-metil-2-(2-oxopiridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida,  
 N-(4-fluorobencil)-4-metil-2-(2-oxopiridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida,  
 15 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-(4-fluorobencil)-4-metiltiazol-5- carboxamida,  
 4-metil-2-(2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5- carboxamida,  
 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-(3,4-difluorobencil)-4-metiltiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-4-metil-2-(2-oxo-4-(fenoximetil) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-5-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metilfuran-2- carboxamida,  
 20 5-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-(4-fluorobencil)-3-metiltiofeno-2- carboxamida,  
 5-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-(3-fluorobencil)-3-metiltiofeno-2- carboxamida,  
 4-metil-2-(2-oxo-4-(trifluorometil) piridin-1 (2H)-il)-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5- carboxamida,  
 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-4-metil-2-(2-oxo-4-(piridin-3-ilmetoxi) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida,  
 25 N-bencil-4-metil-2-(2-oxo-4-(piridin-2-ilmetoxi) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-2-(3-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-2-(5-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-2-(6-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-5-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida,  
 30 N-bencil-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,  
 5-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiofeno-2- carboxamida,

- N-(4-fluorobencil)-5-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida,  
 N-(3-fluorobencil)-5-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida,  
 2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-5-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida,  
 5 N-bencil-5-(4- (2-ciclopropiletoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida,  
 N-bencil-3-metil-5-(2-oxo-4-(4- (trifluorometil)benciloxi) piridin-1 (2H)-il)tiofeno-2- carboxamida,  
 N-bencil-5-(4- (4-fluorobenciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida,  
 N-bencil-3-metil-5-(2-oxo-4-fenetoxipiridin-1 (2H)-il)tiofeno-2- carboxamida,  
 N-bencil-5-(4- (ciclopropilmetoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida,  
 10 N-bencil-4-metil-2-(2-oxo-4-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metoxi) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5-  
 carboxamida,  
 N-bencil-4-metil-2-(2-oxo-4-(4- (trifluorometil)benciloxi) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-2-(4- (ciclopentilmetoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,  
 N-(3,4-difluorobencil)-2-(4-metoxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,  
 15 N-bencil-4-metil-2-(4-metil-2-oxopiridin-1 (2H)-il)tiazolo-5- carboxamida,  
 N-bencil-4-metil-2-(2-oxo-4-(tiazol-4-ilmetoxi) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-4-metil-2-(4- ((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-2-(4- ((2-isopropiltiazol-4-il)metoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-4-metil-2-(4- ((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida,  
 20 2-(4- ((1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-bencil-4-metiltiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-2-(4- ((3,5-dimetilisoicazol-4-il)metoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,  
 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-((3-metiltiofen-2-il)metil)tiazol-5- carboxamida,  
 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-((5-metilpirazin-2-il)metil)tiazol-5- carboxamida,  
 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(oxazol-2-ilmetil)tiazol-5- carboxamida,  
 25 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-((5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il)metil)tiazol-5-  
 carboxamida,  
 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(tiazol-2-ilmetil)tiazol-5- carboxamida,  
 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-((5-metiltiofen-2-il)metil)tiazol-5- carboxamida,  
 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-((4-metiltiofen-2-il)metil)tiazol-5- carboxamida,  
 30 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-((1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metil)-4-metiltiazol-5-  
 carboxamida,  
 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N- ((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)tiazol-5-  
 carboxamida,

2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H-il)-4-metil-N- ((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)tiazol-5-carboxamida,

2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H-il)-4-metil-N-((2-metiltiazol-4-il)metil)tiazol-5- carboxamida,

N-((1H-pirazol-3-il)metil)-2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,

5 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H-il)-N-((6-cloropiridin-3-il)metil)-4-metiltiazol-5- carboxamida,

2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H-il)-4-metil-N-((6-(trifluorometil) piridin-3-il)metil)tiazol-5-carboxamida,

2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H-il)-4-metil-N-((5-metilfuran-2-il)metil)tiazol-5- carboxamida y

3-((2-(4-metoxi-2-oxopiridin-1 (2H-il)-4-metiltiazol-5-carboxamido)metil) piridina 1-óxido,

10 en cada caso en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

La actual descripción también proporciona métodos para tratar una afección o enfermedad mediada por SCD en un mamífero, preferiblemente un humano, en donde los métodos comprenden administrar al mamífero en necesidad de esta una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención como se estableció anteriormente.

15 En otro aspecto, se proporcionan compuestos o composiciones farmacéuticas útiles para tratar, evitar y/o diagnosticar una enfermedad o afección que se relaciona con la actividad biológica SCD tal como trastornos cardiovasculares y/o síndrome metabólico (que incluye dislipidemia, resistencia a la insulina y obesidad).

20 En otro aspecto, se proporcionan métodos para evitar o tratar una enfermedad o afección relacionada con niveles de lípido elevados, tal como niveles de lípido en plasma, especialmente niveles de colesterol o triglicéridos elevados, en un paciente afligido con tales niveles elevados, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de una composición como se describe aquí. La presente invención también se relaciona con compuestos novedosos que tienen capacidad terapéutica para reducir niveles de lípido en un animal, especialmente niveles de colesterol y triglicéridos.

25 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención como se estableció anteriormente, y excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención en un portador farmacéuticamente aceptable y en una cantidad efectiva para modular el nivel de triglicéridos, o para tratar enfermedades relacionadas con dislipidemia y trastorno de metabolismo de lípidos, cuando se administra a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un paciente humano. En una realización de tal  
30 composición, el paciente tiene un nivel de lípido elevado, tal como triglicéridos en plasma elevados o colesterol, antes de la administración de dicho compuesto y dicho compuesto está presente en una cantidad efectiva para reducir dicho nivel de lípido.

35 En otro aspecto, se proporcionan métodos para tratar un paciente de, o proteger a un paciente de desarrollar, una enfermedad o afección mediada por esteroil-CoA desaturasa (SCD), cuyos métodos comprenden administrar a un paciente afligido con tal enfermedad o afección, o en riesgo de desarrollar tal enfermedad o afección, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que inhibe la actividad de SCD en un paciente cuando se administra a este.

40 En otro aspecto, se proporcionan métodos para tratar un rango de enfermedades que involucran metabolismo de lípidos y/o homeóstasis de lípido que utilizan los compuestos identificados por los métodos descritos aquí. De acuerdo con esto, se describe aquí un rango de compuestos que tienen dicha actividad, con base en un ensayo de detección para identificar, de una colección de los compuestos de prueba, un agente terapéutico que modula la actividad biológica de dicho SCD y es útil para tratar un trastorno o afección humana que se relaciona con niveles de suero de los lípidos, tal como triglicéridos, VLDL, HDL, LDL, y/o colesterol total. En otro aspecto se  
45 proporciona el uso de compuestos de la invención, como se estableció anteriormente, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad o afección mediada por SCD en un mamífero, preferiblemente un humano.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

DEFINICIONES

Ciertos grupos químicos denominados aquí están precedidos por una notación abreviada que indica el número total de átomos de carbono que se encuentran en el grupo químico indicado. Por ejemplo, alquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> describe un grupo alquilo, como se define adelante, que tiene un total de 7 a 12 átomos de carbono, y cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> describe un grupo cicloalquilalquilo, como se define adelante, que tiene un total de 4 a 12 átomos de carbono. El número total de carbonos en la notación abreviada no incluye carbonos que puedan existir en los sustituyentes del grupo descrito.

De acuerdo con lo anterior, como se utiliza en la especificación y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

"Ciano" se refiere al radical -CN;

10 "Hidroxi" se refiere al radical -OH;

"Nitro" se refiere al radical -NO<sub>2</sub>;

"Amino" se refiere al radical -NR<sup>14</sup> o NR<sup>15</sup>;

"Mercapto" se refiere al radical -SR;

"Ácido" se refiere al radical -COOH;

15 "Trifluorometilo" se refiere al radical -CF<sub>3</sub>;

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo recta o ramificada que consiste únicamente de átomos de hidrógeno y carbono, que no contiene insaturación, que tiene de uno a veinte átomos de carbono, preferiblemente uno a ocho átomos de carbono o uno a seis átomos de carbono, y que se adhiere al resto de la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo). A menos que se indique otra cosa específicamente en la descripción, un grupo alquilo se puede sustituir opcionalmente por uno o más de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halo, ciano, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OR<sup>14</sup>, -OC(O)-R<sup>14</sup>, -N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>14</sup>, -C(O)OR<sup>14</sup>, -C(O)N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>i</sub>R<sup>16</sup>, -S-, -S(O)<sub>i</sub>OR<sup>16</sup>, -S(O)<sub>i</sub>R<sup>16</sup>, y -S(O)<sub>i</sub>N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub> y cada R<sup>14</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R<sup>16</sup> es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquenilo" se refiere a un grupo de radical de cadena de hidrocarburo recta o ramificada que consiste únicamente de átomos de hidrógeno y carbono, que contiene por lo menos un enlace doble, que tiene de dos a veinte átomos de carbono, preferiblemente dos a ocho átomos de carbono o dos a seis átomos de carbono y que se adhiere al resto de la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo. A menos que se indique otra cosa específicamente en la descripción, un grupo alquenilo se puede sustituir opcionalmente por uno o más de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -OR<sup>14</sup>, -OC(O)-R<sup>14</sup>, -N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>14</sup>, -C(O)OR<sup>14</sup>, -C(O)N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>i</sub>R<sup>16</sup>, -S-, -S(O)<sub>i</sub>OR<sup>16</sup>, -S(O)<sub>i</sub>R<sup>16</sup>, y -S(O)<sub>i</sub>N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub> y cada R<sup>14</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R<sup>16</sup> es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquinilo" se refiere a un grupo de radical de cadena de hidrocarburo recta o ramificada que consiste únicamente de átomos de hidrógeno y carbono, que contiene por lo menos un enlace triple, que tiene de dos a veinte átomos de carbono, preferiblemente dos a ocho átomos de carbono o dos a seis átomos de carbono y que se adhiere al resto de la molécula mediante un enlace simple. A menos que se indique otra cosa específicamente en la descripción, se puede sustituir opcionalmente un grupo alquinilo por uno o más de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -OR<sup>14</sup>, -OC(O)-R<sup>14</sup>, -N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>14</sup>, -C(O)OR<sup>14</sup>, -C(O)N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>16</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>i</sub>R<sup>16</sup>, -S-, -S(O)<sub>i</sub>OR<sup>16</sup>, -S(O)<sub>i</sub>R<sup>16</sup>, y -S(O)<sub>i</sub>N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub> y cada R<sup>14</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R<sup>16</sup> es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquileno" y "Cadena de alquileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente recta o ramificada, ligada al resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a veinte átomos de carbono, preferiblemente que tiene de uno a ocho carbonos o uno a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno. La Cadena de alquileno se puede adherir al resto de la molécula y al grupo radical a través de un carbono dentro de la cadena o a través de cualesquier dos carbonos dentro de la cadena. A menos que se indique otra cosa específicamente en la descripción, una cadena de alquileno se puede sustituir opcionalmente por uno o más de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halo, ciano, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo,  $-\text{OR}^{14}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{14}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{S}(\text{O})_i\text{R}^{16}$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_i\text{OR}^{16}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_i\text{R}^{16}$ , y  $-\text{S}(\text{O})_i\text{N}(\text{R}^{14})_2$  y cada  $\text{R}^{14}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada  $\text{R}^{16}$  es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquenileno" y "cadena de alquenileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente recta o ramificada ligada al resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente de carbono y hidrógeno, que contiene por lo menos un enlace doble y que tiene de dos a veinte átomos de carbono o dos a seis átomos de carbono, por ejemplo, etenileno, propenileno, n-butenileno. A menos que se indique otra cosa específicamente en la descripción, una cadena de alquenileno se puede sustituir opcionalmente por uno o más de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halo, ciano, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo,  $-\text{OR}^{14}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{14}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{S}(\text{O})_i\text{R}^{16}$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_i\text{OR}^{16}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_i\text{R}^{16}$ , y  $-\text{S}(\text{O})_i\text{N}(\text{R}^{14})_2$ , y cada  $\text{R}^{14}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada  $\text{R}^{16}$  es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquinileno" y "Cadena de alquinileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente recta o ramificada ligada al resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente de carbono e hidrógeno, que contiene por lo menos un enlace triple y que tiene de dos a veinte átomos de carbono o dos a seis átomos de carbono, por ejemplo propinileno, n butinileno. A menos que se indique otra cosa específicamente en la descripción, una cadena de alquinileno se puede sustituir opcionalmente por uno o más de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halo, ciano, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo,  $-\text{OR}^{14}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{14}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{S}(\text{O})_i\text{R}^{16}$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_i\text{OR}^{16}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_i\text{R}^{16}$ , y  $-\text{S}(\text{O})_i\text{N}(\text{R}^{14})_2$ , y cada  $\text{R}^{14}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada  $\text{R}^{16}$  es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alcoxi" se refiere a un radical de la Fórmula  $-\text{R}_a$  en donde  $\text{R}_a$  es un radical alquilo como se definió anteriormente generalmente. La parte alquilo del radical alcoxi se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente para un radical alquilo.

"Alcoxialquilo" se refiere a un radical de la Fórmula  $-\text{R}_b-\text{O}-\text{R}_a$  en donde  $\text{R}_b$  es una cadena de alquileno como se definió anteriormente y  $\text{R}_a$  es un radical alquilo como se definió anteriormente. El átomo de oxígeno se puede unir a cualquier carbono en la cadena de alquileno y en el radical alquilo. La parte alquilo del radical alcoxialquilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo alquilo. La parte de cadena alquileno del radical alcoxialquilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente para una cadena de alquileno.

"Arilo" se refiere un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o multicíclico aromático que consiste solo de hidrógeno y carbono y que contiene de 6 a 19 átomos de carbono, preferiblemente 6 a 10 átomos de carbono, en donde el sistema de anillo se puede saturar parcialmente. Los grupos arilo incluyen grupos tal como fluorenilo, fenilo, indenilo y naftilo. A menos que se indique otra cosa específicamente en la descripción, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") significa que incluye radicales arilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-\text{R}^{15}-\text{OR}^{14}$ ,  $-\text{R}^{15}-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{14}$ ,  $-\text{R}^{15}-\text{N}(\text{R}^{14})_2$ ,  $-\text{R}^{15}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $-\text{R}^{15}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ ,  $-\text{R}^{15}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$ ,  $-\text{R}^{15}-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ ,  $-\text{R}^{15}-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ ,  $-\text{R}^{15}-\text{N}(\text{R}^{14})\text{S}(\text{O})_i\text{R}^{16}$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{R}^{15}-\text{S}(\text{O})_i\text{OR}^{16}$ ,  $-\text{R}^{15}-\text{S}(\text{O})_i\text{R}^{16}$ , y  $-\text{R}^{15}-\text{S}(\text{O})_i\text{N}(\text{R}^{14})_2$  y cada  $\text{R}^{14}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada  $\text{R}^{15}$  es independientemente un enlace directo o un alquileno recto o ramificado o cadena de alquenileno; y cada  $\text{R}^{16}$  es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Aralquilo" se refiere a un radical de la Fórmula  $-R_aR_b$  en donde  $R_a$  es una cadena de alquileo como se definió anteriormente y  $R_b$  es uno o más radicales arilo como se definió anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo. La parte arilo del radical aralquilo se puede sustituir opcionalmente como se describió anteriormente para un grupo arilo. La parte de cadena alquileo del radical aralquilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

"Aralquenilo" se refiere a un radical de la Fórmula  $-R_aR_b$  en donde  $R_a$  es una cadena de alquenileno como se definió anteriormente y  $R_b$  es uno o más radicales arilo como se definió anteriormente, que se pueden sustituir opcionalmente como se describió anteriormente. La parte arilo del radical aralquenilo se puede sustituir opcionalmente como se describió anteriormente para un grupo arilo. La cadena de alquenileno del radical aralquenilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo alquenilo.

"Arioxi" se refiere a un radical de la Fórmula  $-OR_b$  en donde  $R_b$  es un grupo arilo como se definió anteriormente. La parte arilo del radical arioxi se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste únicamente de átomos de hidrógeno y carbono, que tiene de tres a quince átomos de carbono, preferiblemente que tiene de tres a veinte átomos de carbono o de tres a seis átomos, y que es saturado o insaturado y se adhiere al resto de la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decalinilo. A menos que se indique otra cosa específicamente en la descripción, el término "cicloalquilo" significa que incluye radicales cicloalquilo que se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, ciano, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^{15}-OR^{14}$ ,  $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})_2$ ,  $-R^{15}-C(O)R^{14}$ ,  $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ ,  $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_iR^{16}$ ,  $-S-$ ,  $-R^{15}-S(O)OR^{16}$ ,  $-R^{15}-S(O)_iR^{16}$ , y  $-R^{15}-S(O)_iN(R^{14})_2$  y cada  $R^{14}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada  $R^{15}$  es independientemente un enlace directo o un alquileo recto o ramificado o cadena de alquenileno; y cada  $R^{16}$  es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la Fórmula  $-R_aR_d$  en donde  $R_a$  es una cadena de alquileo como se definió anteriormente y  $R_d$  es un radical cicloalquilo como se definió anteriormente. La cadena de alquileo y el radical cicloalquilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente.

"Fusionado" se refiere a cualquier estructura de anillo descrita aquí que se fusiona en una estructura de anillo existente en los compuestos de la invención. Cuando el anillo fusionado es un anillo heterociclilo o un anillo heteroarilo, cualquier átomo de carbono en la estructura de anillo existente que llega a ser parte del anillo heterociclilo fusionado o el anillo heteroarilo fusionado se puede reemplazar con un átomo de nitrógeno.

"Halo" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que se sustituye por uno o más radicales halo, como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo- 2-fluoropropilo, 1-bromometil-2-bromoetilo. La parte alquilo del radical haloalquilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo alquilo.

"Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático de 3 a 18 miembros estable que consiste de átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los propósitos de esta invención, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionados o puenteados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo se pueden oxidar opcionalmente; el átomo de nitrógeno se puede alquilatar/sustituir opcionalmente; y el radical heterociclilo se puede saturar parcialmente o completamente.

Ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen dioxolanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropirranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo,

1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxotiomorfolinilo. A menos que se indique otra cosa específicamente en la descripción, el término "heterociclilo" significa que incluye radicales heterociclilo como se definió anteriormente que se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, ciano, oxo, tioxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^{15}-OR^{14}$ ,  $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})_2$ ,  $-R^{15}-C(O)R^{14}$ ,  $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ ,  $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})SR(O)_tR^{16}$ ,  $-S-$ ,  $-R^{15}-S(O)OR^{16}$ ,  $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ , y  $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$  y cada  $R^{14}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada  $R^{15}$  es independientemente un enlace directo o un alqueno recto o ramificado o cadena de alqueno; y cada  $R^{16}$  es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Heterocicilalquilo" se refiere a un radical de la Fórmula  $-R_aR_c$  en donde  $R_a$  es una cadena de alqueno como se definió anteriormente y  $R_c$  es un radical heterociclilo como se definió anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo se puede adherir al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La parte alquilo del radical heterocicilalquilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo alquilo. La parte de heterociclilo del radical heterocicilalquilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo heterociclilo.

"Heteroarilo" se refiere a un radical de anillo aromático de 5 a 18 miembros que consiste de átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los propósitos de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir los sistemas de anillo fusionados o puenteados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo se pueden oxidar opcionalmente; el átomo de nitrógeno se puede alquilar/sustituir opcionalmente. Ejemplos incluyen azepinilo, acridinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzotiadiazolilo, benzonaphthofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo [1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, dibenzofuranilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, indolizino, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, y tiofenilo. A menos que se indique otra cosa específicamente en la descripción, el término "heteroarilo" significa que incluye radicales heteroarilo como se definió anteriormente que se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-R^{15}-OR^{14}$ ,  $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})_2$ ,  $-R^{15}-C(O)R^{14}$ ,  $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ ,  $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ ,  $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ ,  $-S-$ ,  $-R^{15}-S(O)OR^{16}$ ,  $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ , y  $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$  y cada  $R^{14}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada  $R^{15}$  es independientemente un enlace directo o un alqueno recto o ramificado o cadena de alqueno; y cada  $R^{16}$  es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la Fórmula  $-R_aR_f$  en donde  $R_a$  es una cadena de alqueno como se definió anteriormente y  $R_f$  es un radical heteroarilo como se definió anteriormente. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo. La parte alquilo del radical heteroarilalquilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

"Hidroalquilo" se refiere a un radical de la Fórmula  $-R_n-OH$  en donde  $R_n$  es una cadena de alqueno como se definió anteriormente. El grupo hidroxilo se puede adherir al radical alquilo en cualquier carbono dentro del radical alquilo. La parte alquilo del grupo hidroalquilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

"Trihaloalcoxi" se refiere a un radical de la Fórmula  $-OR_g$  en donde  $R_g$  es un grupo haloalquilo como se definió anteriormente en donde tres halo se sustituyen en alquilo. La parte trihaloalquilo del grupo trihaloalcoxi se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo haloalquilo.

"Una estructura multianillo" se refiere a un sistema de anillo multicíclico comprendido de dos a cuatro anillos en donde los anillos se seleccionan independientemente de cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo como se definió anteriormente. Cada cicloalquilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo cicloalquilo. Cada arilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo arilo. Cada heterociclilo se puede sustituir opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo heterociclilo. Cada heteroarilo se puede sustituir opcionalmente como

se definió anteriormente para un grupo heteroarilo. Los anillos se pueden adherir uno al otro a través de enlaces directos o todos los anillos se pueden fusionar uno al otro.

Un "profármaco" significa que indica un compuesto que se puede convertir bajo condiciones fisiológicas o mediante solvólisis en un compuesto biológicamente activo de la invención. Así, el término "profármaco" se refiere a un precursor metabólico de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede estar inactivo cuando se administra a un sujeto en necesidad de este, pero que se convierte in vivo en un compuesto activo de la invención. Los profármacos típicamente se transforman rápidamente in vivo para producir el compuesto progenitor de la invención, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre o conversión en el intestino o hígado. El compuesto de profármaco frecuentemente ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad de tejido o liberación retrasada en un organismo de mamífero (ver, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)). Una discusión de los profármacos se proporciona en Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, y in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, Anglican Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, las cuales se incorporan completamente aquí como referencia.

El término "profármaco" también significa que incluye cualesquier portadores de enlace covalente que libera el compuesto activo de la invención in vivo cuando tal profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de la invención se pueden preparar al modificar los grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención en tal una forma que las modificaciones se dividen, en manipulación de rutina o in vivo, al compuesto progenitor de la invención. Los profármacos incluyen los compuestos de la invención en donde un grupo hidroxilo, amino o mercapto o ácido se une a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto de la invención se administra a un sujeto mamífero, se divide para formar un hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre o un grupo ácido, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen derivados de acetato, formato y benzoato de alcohol o amidas de grupos funcionales amina en los compuestos de la invención y similares.

"Compuesto estable" y "estructura estable" significa que indican un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz.

"Mamífero" incluye humanos y animales domésticos, tal como gatos, perros, cerdos, ganado, ovejas, cabras, caballos, conejos.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento posteriormente descrito de las circunstancias puede o no puede ocurrir, y ya que la descripción incluye ejemplos en donde ocurre dicho evento o circunstancia y ejemplos en los que esto no ocurre. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo radical se puede o no sustituir y que la descripción incluye radicales arilo sustituido y radicales arilo que no tienen sustitución.

"Portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye sin limitación cualquier adyuvante, portador, excipiente, aglutinante, agente endulzante, diluyente, conservante, tinte/colorante, mejorador del sabor, tensoactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, disolvente, o emulsificante que se ha aprobado por la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos como es aceptable para uso en humanos o animales domésticos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición ácida y base.

"Sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres, que no son indeseables de otra forma o biológicamente, y que se forman con ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tal como ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido camfórico, ácido camfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinnámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido Isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluetiosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico .

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad y propiedades biológicas de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otra forma indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio, y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de ocurrencia natural, aminas y resinas de intercambio de ión básicas, tal como resinas de amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilenodiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, poliamina. Se prefieren particularmente las bases orgánicas isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

Frecuentemente las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Como se utiliza aquí, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Así, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, que incluye un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato, así como también las formas solvatadas correspondientes. El compuesto de la invención puede ser solvatos reales, aunque en otros casos, el compuesto de la invención puede retener únicamente agua adventicia o puede ser una mezcla de agua más algún disolvente adventicio.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptado en la técnica para el suministro del compuesto biológicamente activo a los mamíferos, por ejemplo, humanos. Tal un medio incluye todos los portadores farmacéuticamente aceptables, diluyentes o excipientes de los mismos.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a aquella cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferiblemente un humano, es suficiente para afectar el tratamiento, como se define adelante, de una afección o enfermedad mediada por SCD en el mamífero, preferiblemente un humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, la afección y su severidad, y la edad y peso corporal del mamífero a ser tratado, pero se puede determinar rutinariamente por una persona medianamente experta en la técnica con respecto a su propio conocimiento y a esta descripción.

"Tratar" o "tratamiento" como se utiliza aquí cubre el tratamiento de la enfermedad o afección de interés en un mamífero, preferiblemente un humano, que tiene enfermedad o trastorno de interés, e incluye: (i) evitar que ocurra enfermedad o afección en un mamífero, en particular, cuando tal mamífero se predispone a la afección pero que todavía no se ha diagnosticado como que la tiene; (ii) inhibir la enfermedad o afección, es decir, contrarrestar su desarrollo; (iii) aliviar la enfermedad o afección, es decir, originar la regresión de la enfermedad o afección; o (iv) aliviar los síntomas que resultan de la enfermedad o afección, es decir, aliviar los síntomas sin tratar la enfermedad o afección subyacente.

Como se utiliza aquí, los términos "enfermedad" y "afección" se pueden utilizar intercambiamente o pueden ser diferentes en que el malestar particular o afección no tiene un agente causante conocido (ya que la etiología todavía no se ha trabajado) y por lo tanto no se reconoce aún como una enfermedad sino solo como una afección o síndrome indeseable, en donde se ha identificado el establecimiento de los síntomas más o menos específicos por los médicos.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y así puede surgir a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para los aminoácidos. La presente invención significa que incluye todos tales posibles isómeros, así como también sus formas racémicas y ópticamente puras. Se pueden preparar isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- utilizando síntesis quirales o reactivos quirales, o se resuelven utilizando técnicas convencionales, tal como HPLC utilizando una columna quiral. Cuando los compuestos descritos contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. De forma similar, todas las formas tautoméricas también estén destinadas a estar incluidas.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto hecho de los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente invención contempla varios estereoisómeros y sus mezclas e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas no son imágenes de espejo superpuestas una de la otra.

Un "tautómero" se refiere a un cambio de protón de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

También están dentro del alcance de la invención compuestos intermedios de la Fórmula (I) y todos los polimorfos de las especies mencionadas anteriormente y sus hábitos de cristal.

- 5 El protocolo denominado químico y los diagramas de estructura que se utilizan aquí emplean y se basan en las características denominadas químicas como se utiliza por el programa de software ChemDraw Versión 10.0 (disponible de CambridgeSoft® Corp.; Cambridge, MA).

#### UTILIDAD Y PRUEBA DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

- 10 La presente invención se relaciona con compuestos, composiciones farmacéuticas y uso de los compuestos y composiciones farmacéuticas para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades mediadas por esteroil-CoA desaturasa (SCD), especialmente SCD humano (hSCD), preferiblemente enfermedades relacionadas con dislipidemia y trastorno de metabolismo de lípidos, y especialmente una enfermedad relacionada con niveles elevados de lípido en plasma, especialmente enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, síndrome metabólico, trastornos dermatológicos, al administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un agente modulador SCD, especialmente inhibidor.

- 20 En general, se proporciona un método para tratar un paciente para, o proteger a un paciente de desarrollar, una enfermedad relacionada con dislipidemia y/o un trastorno de metabolismo de lípidos, en donde los niveles de lípido en un animal, especialmente un humano, están fuera del rango normal (es decir, nivel de lípido anormal, tal como niveles elevados de lípido en plasma), especialmente niveles mayores que los normales, preferiblemente en donde dicho lípido es un ácido graso, tal como un ácido graso complejo o libre, triglicéridos, fosfolípidos, o colesterol, tal como en donde se elevan los niveles de colesterol LDL o se reducen los niveles de colesterol HDL, o cualquier combinación de estos, en donde dicha afección o enfermedad relacionada con lípidos es una afección o enfermedad mediada por SCD, que comprende administrar a un animal, tal como un mamífero, especialmente un paciente humano, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención en donde el compuesto modula la actividad de SCD, preferiblemente SCD1 humano.

Los compuestos de la invención modulan, preferiblemente inhiben, la actividad de enzimas SCD humanas, especialmente SCD1 humano.

- 30 El valor general de los compuestos de la invención en modular, especialmente inhibir, la actividad de SCD se puede determinar utilizando el ensayo descrito adelante en el Ejemplo 28.

- 35 Alternativamente, el valor general de los compuestos en el tratamiento de trastornos y enfermedades se puede establecer en la industria de modelos animales estándar para demostrar la eficacia de los compuestos en tratar obesidad, diabetes o niveles de colesterol o triglicéridos elevados o para mejorar la tolerancia a la glucosa. Tales modelos incluyen ratas fa/fa obesas Zucker (disponibles de Harlan Sprague Dawley, Inc. (Indianapolis, Indiana)), o la rata gorda diabética Zucker (ZDF/GmiCrl-fa/fa) (disponible de Charles River Laboratories (Montreal, Quebec)), y ratas Sprague Dawley (Charles Rivers), como se utiliza en modelos para obesidad inducida por dieta (Ghibaudi, L. et al., (2002), *Obes. Res.* Vol. 10, pp. 956-963). También se han desarrollado modelos similares para ratones.

- 40 Los compuestos de la actual invención son inhibidores de desaturasas delta-9 y son útiles para tratar enfermedades y trastornos en humanos y otros organismos, que incluye todas aquellas enfermedades y trastornos humanos que son el resultado de actividad biológica aberrante desaturasa delta-9 o que se pueden mejorar mediante la modulación de la actividad biológica desaturasa delta-9.

- 45 Como se define aquí, una afección o enfermedad mediada por SCD se define como cualquier enfermedad o afección en el que se eleva la actividad de SCD y/o en donde la inhibición de la actividad SCD se puede demostrar al traer mejoramientos sintomáticos cercanos al individuo a ser tratado. Como se define aquí, una afección o enfermedad mediada por SCD incluye una enfermedad o afección que es, o se relaciona con, enfermedad cardiovascular, dislipidemias (que incluye trastorno de niveles de suero de triglicéridos, hipertriglicéridemia, VLDL, HDL, LDL, índice de Desaturación de ácido graso (por ejemplo la relación de 18:1/18:0 ácidos grasos, u otros ácidos grasos, como se define en cualquier parte aquí), colesterol, y colesterol total, hipercolesterolemia, así como también trastornos de colesterol (que incluye trastornos caracterizados por transporte inverso de colesterol defectuoso), hiperlipidemia combinada familiar, enfermedad de arteria coronaria, aterosclerosis, enfermedad del corazón, enfermedad cerebrovascular (que incluye apoplejía, apoplejía isquémica y ataque isquémico transitorio (TIA)), enfermedad vascular periférica, y retinopatía isquémica.

Una afección o enfermedad mediada por SCD también incluye síndrome metabólico (que incluye dislipidemia, obesidad y resistencia a la insulina, hipertensión, microalbuminemia, hiperuricaemia, y hipercoagulabilidad), Síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa reducida, diabetes mellitus no dependiente de insulina, Diabetes tipo II, Diabetes tipo I, complicaciones diabéticas, trastornos de peso corporal (que incluye obesidad, sobrepeso, caquexia y anorexia), pérdida de peso, índice de masa corporal y enfermedad relacionada con leptinas. En una realización preferida, se utilizarán los compuestos de la invención para tratar diabetes mellitus y/o obesidad.

Como se utiliza aquí, el término "síndrome metabólico" es un término clínico reconocido para describir una afección que comprende combinaciones de diabetes tipo II, tolerancia a la glucosa deteriorada, resistencia a la insulina, hipertensión, obesidad, circunferencia abdominal incrementada, hipertriglicéridemia, HDL bajo, hiperuricemia, hipercoagulabilidad y/o microalbuminemia. La Asociación de Corazón Americana ha publicado lineamientos para el diagnóstico de síndrome metabólico, Grundy, S., et. al., (2006) *Cardiol. Rev.* Vol. 13, No. 6, pp. 322-327.

Una afección o enfermedad mediada por SCD también incluye esteatosis hepática, de hígado graso, hepatitis, hepatitis no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hepatitis alcohólica, hígado graso agudo, hígado graso del embarazo, hepatitis inducida por fármaco, protoporfiria eritrohepática, trastornos de sobrecarga de hierro, hemocromatosis hereditaria, fibrosis hepática, cirrosis hepática, hepatoma y afecciones relacionadas con estas.

Una afección o enfermedad mediada por SCD también incluye una enfermedad o afección que es, o se relaciona con hipertriglicéridemia primaria, o hipertriglicéridemia secundaria con otro trastorno o enfermedad, tal como hiperlipoproteinemias, reticulosis histiocítica, deficiencia de lipoproteína lipasa, deficiencia de apolipoproteína (tal como deficiencia de ApoCII o deficiencia de ApoE) o hipertriglicéridemia de etiología no especificada o desconocida.

Una afección o enfermedad mediada por SCD también incluye un trastorno de ácido graso poliinsaturado (PUFA), o un trastorno dermatológico, que incluye eczema, acné, soriasis, formación o prevención de cicatriz queloide, enfermedades relacionadas con producción o secreciones de membranas mucosas, tal como ácidos grasos monoinsaturados, ésteres de cera, y similares. Preferiblemente, los compuestos de la invención de actividad SCD pueden evitar o atenuar la formación de cicatriz queloide mediante la reducción de producción de sebo excesiva que resulta típicamente en su formación. La investigación del papel de inhibidores SCD en el tratamiento del acné se avanza por el descubrimiento que los roedores carecen de un gen funcional SCD1 que tiene cambios en la condición de sus ojos, piel, pelo (Zheng Y., et al. "SCD1 is expressed in sebaceous glands and is disrupted in the asebja mouse", *Nat. Genet.* (1999) 23:268-270. Miyazaki, M., "Targeted Disruption of Estearoil-CoA desaturase Gene in Mice Causes Atrophy of Sebaceous and Meibomian Glands and Depletion of Wax Esters in the Eyelid", *J. Nutr.* (2001), Vol. 131, pp 2260-68., Binczek, E. et al., "Obesity resistance of the desaturase estearoil-CoAdeficient mouse results from disruption of the epidermal lipid barrier and adaptive thermoregulation", *Biol. Chem.* (2007) Vol. 388 No. 4, pp 405-18).

Una afección o enfermedad mediada por SCD también incluye inflamación, sinusitis, asma, pancreatitis, osteoartritis, artritis reumatoide, fibrosis quística, y síndrome premenstrual.

Una afección o enfermedad mediada por SCD también incluye una enfermedad o afección que es, o se relaciona con cáncer, neoplasia, malignidad, metástasis, tumores (benigna o maligna), carcinogénia, hepatomas.

Una afección o enfermedad mediada por SCD también incluye una afección en donde se desea incrementar la masa corporal magra o la masa muscular magra, tal como es deseable mejorar el rendimiento a través de la construcción del músculo. También se incluyen aquí las miopatías y las miopatías de lípido tal como deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa (CPT I o CPT II). Tales tratamientos son útiles en humanos y en ganadería, que incluye la administración a animales domésticos bovinos, porcinos o aviares o cualquier otro animal para reducir la producción de triglicéridos y/o proporcionar productos alimenticios más magros y/o animales más saludables.

Una afección o enfermedad mediada por SCD también incluye una enfermedad o afección que es, o se relaciona con, enfermedades neurológicas, trastornos psiquiátricos, esclerosis múltiple, trastornos inmunes y enfermedades de los ojos, que incluye trastornos caracterizados por producción de excesiva lípido o inapropiada mediante glándulas de Meibomio.

Una afección o enfermedad mediada por SCD también incluye una enfermedad o afección que es, o se relaciona con, enfermedades o infecciones víricas que incluye todos los virus de ARN de cepa positiva, coronavirus, virus SARS, coronavirus asociado con SARS, Togavirus, Picornavirus, Cocksackievirus, virus de la Fiebre Amarilla, Flaviviridae, ALPHAVIRUS (TOGAVIRIDAE) que incluye virus de la rubéola, virus oriental de encefalitis equina, virus occidental de encefalitis equina, virus de encefalitis equina venezolana, virus Sindbis, virus de los bosques de

Semliki, virus Chikungunya, virus O'nyong'nyong virus Ross river, virus Mayaro, Alfavirus; ASTROVIRIDAE que incluye Astrovirus, Astrovirus humanos; CALICIVIRIDAE que incluye exantema vesicular de virus de cerdo, virus Norwalk, Calicivirus, calicivirus bovino, calcivirus de Cerdo, Hepatitis E; CORONAVIRIDAE que incluye Coronavirus, virus SARS, virus de bronquitis infecciosa aviar, coronavirus bovino, coronavirus canino, virus de peritonitis infecciosa del Felino, coronavirus 299E humano, coronavirus OC43 humano, virus de hepatitis de murino, virus de diarrea epidémica de porcino, virus encefalomielitis hemaglutinante de porcino, virus de gastroenteritis transmisible del porcino, coronavirus de ratas, coronavirus del pavo, coronavirus del conejo, virus Berne, virus Breda; FLAVIVIRIDAE que incluye virus de la Hepatitis C, virus del Nilo occidental, virus de la fiebre amarilla, virus de encefalitis de St. Louis, Grupo de Dengue, virus de hepatitis G, virus de encefalitis japonesa B, virus de encefalitis Murray Valley, virus de encefalitis de Europa Central provocado por garrapatas, virus de encefalitis del lejano oriente provocado por garrapatas, virus del bosque de Kyasanur, virus de la enfermedad de Louping, virus Powassan, virus de fiebre hemorrágica Omsk, virus Kumilinge, virus Absetarov anzalova hypr, virus Theus, virus de encefalitis Rocio, virus Langat, Pestivirus, diarrea vírica Bovina, virus de cólera Hog, Grupo Rio Bravo, Grupo Tyuleny, Grupo Ntaya, Grupo Uganda S, Grupo Modoc; PICORNAVIRIDAE que incluye virus Coxsackie A, Rinovirus, virus de Hepatitis A, virus de Encefalomiocarditis, Mengovirus, virus ME, poliovirus 1 humano, Coxsackie B; POCYVIRIDAE que incluye Potivirus, Rimovirus, Bimovirus. Adicionalmente este puede ser una enfermedad o infección originada por o ligada a virus de la Hepatitis, virus de Hepatitis B, virus, de Hepatitis C, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y similares. Las infecciones víricas tratables incluyen aquellas en donde el virus emplea un intermedio de ARN como parte del ciclo replicativo (hepatitis o VIH); adicionalmente este puede ser una enfermedad o infección originada por o ligada a los virus de cepa negativa de ARN tal como virus de influenza y parainfluenza.

Los compuestos identificados en la actual especificación inhiben la desaturación de varios ácidos grasos (tal como la desaturación C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub> de estearoil-CoA), que se lleva a cabo mediante desaturasas delta-9, tal como estearoil-CoA desaturasa 1 (SCD1). Como tal estos compuestos inhiben la formación de varios ácidos grasos y sus metabolismos corriente abajo. Esto puede conducir a una acumulación de estearoil-CoA o palmitoil-CoA y otros precursores corriente arriba de varios ácidos grasos; que pueden resultar posiblemente en un bucle de retroalimentación negativa que origina un cambio general en el metabolismo de ácido graso. Cualquiera de estas consecuencias puede ser responsable finalmente del beneficio terapéutico general mediante estos compuestos.

Típicamente, un agente terapéutico inhibidor SCD exitoso encontrará algunos o todos los siguientes criterios. La disponibilidad oral debe ser de o por encima de 20%. La eficacia del modelo animal es menos de aproximadamente 20 mg/Kg, 2 mg/Kg, 1 mg/Kg, o 0.5 mg/Kg y la dosis humana objetivo está entre 10 y 250 mg/70 Kg, aunque las dosis por fuera de este rango pueden ser aceptables. ("mg/Kg" significa miligramos del compuesto por kilogramo de masa corporal del sujeto a quien se ha administrado). La dosificación requerida debe ser preferiblemente no más de aproximadamente una vez o dos veces al día o en varios tiempos. El índice terapéutico (o la relación de dosis tóxica a la dosis terapéutica) debe ser más de 10. El IC<sub>50</sub> ("Concentración Inhibidora - 50%") es una medición de la cantidad del compuesto requerido para alcanzar 50% de inhibición de la actividad SCD, durante un período específico, en un ensayo de actividad biológica SCD. Cualquier proceso para medir la actividad de enzimas SCD, preferiblemente enzimas SCD de humano o ratón, se puede utilizar para evaluar la actividad de los compuestos útiles en los métodos de la invención en inhibir dicha actividad SCD. Los compuestos de la invención demuestran un IC<sub>50</sub> ("Concentración Inhibidora de 50%") en un ensayo microsómico de 15 minutos de preferiblemente menos de 10 μM, menos de 5 μM, menos de 2.5 μM, menos de 1 μM, menos de 750 nM, menos de 500 nM, menos de 250 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, y más preferiblemente menos de 20 nM. Los compuestos de la invención pueden mostrar inhibición reversible (es decir, inhibición competitiva) y preferiblemente no inhibe otras proteínas de unión a hierro.

La identificación de los compuestos de la invención como inhibidores SCD se lleva a cabo fácilmente utilizando la enzima SCD y el procedimiento de ensayo microsómico descrito en Shanklin J. y Summerville C., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1991), Vol. 88, pp. 2510-2514. Cuando se prueba en este ensayo, los compuestos de la invención tienen menos de 50% de la actividad SCD restante en concentración de 10 μM del compuesto de prueba, preferiblemente menos de 40% de actividad SCD restante en concentración de 10 μM del compuesto de prueba, más preferiblemente menos de 30% de actividad SCD restante en concentración de 10 μM del compuesto de prueba, y aún más preferiblemente menos de 20% de actividad SCD restante en concentración de 10 μM del compuesto de prueba, que demuestra por lo tanto que los compuestos de la invención son inhibidores potentes de actividad SCD.

Estos resultados proporcionan la base para análisis de la relación de estructura-actividad (SAR) entre los compuestos de prueba y SCD. Ciertos grupos tienden a proporcionar más compuestos inhibidores potentes. El análisis SAR que es una de las herramientas para aquellos expertos en la técnica se emplea para identificar las realizaciones preferidas de los compuestos de la invención para uso como agente terapéuticos. Otros métodos de los compuestos de prueba que se describen aquí también están disponibles fácilmente para aquellos expertos en la técnica. Así, adicionalmente, la determinación de la capacidad de un compuesto para inhibir el SCD se puede llevar a cabo in vivo. En tal una realización esto se lleva a cabo al administrar dicho agente químico a un animal afligido con un trastorno relaciona con triglicérido (TG)- o lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y posteriormente detectar un cambio en el nivel de plasma de los triglicéridos en dicho animal que identifica por lo tanto un agente

terapéutico útil para tratar un trastorno relacionado con triglicérido (-TG)- o lipoproteína de muy baja densidad (VLDL)-. En tal realización, el animal puede ser un humano tal como un paciente humano afligido con tal un trastorno y en necesidad de tratamiento de dicho trastorno.

5 En realizaciones específicas de tales procesos in vivo, dicho cambio en la actividad SCD1 en dicho animal es una reducción en la actividad, preferiblemente en donde dicho agente modulador SCD1 no inhibe sustancialmente la actividad biológica de una desaturasa delta- 5, desaturasa delta-6 o sintetasa de ácido graso u otras enzimas que contienen Fe en el sitio activo.

10 Los sistemas modelo útiles para la evaluación del compuesto pueden incluir el uso de microsomas de hígado, tal como de los ratones que se han mantenido en una dieta alta en carbohidratos, o de donantes humanos, que incluye personas que sufren de obesidad. También se pueden utilizar estirpes celulares inmortalizadas, tal como HepG2 (de hígado humano), MCF-7 (de cáncer de mama humana) y 3T3-L1 (de adipositos de ratón). Las estirpes celulares primarias, tal como hepatocitos primarios de ratón, también son útiles en los compuestos de prueba de la invención. En donde se utilizan animales completos, los ratones utilizados como una fuente de células de hepatocito primario también se pueden utilizar en donde los ratones han mantenido una dieta alta en carbohidratos para incrementar la actividad SCD en los microsomas y/o para elevar el nivel de plasma de triglicéridos (es decir, la relación 18:1/18:0); alternativamente se pueden utilizar ratones en una dieta normal o ratones con niveles de triglicéridos normales. También están disponibles los modelos de ratón que emplean ratones transgénicos diseñados para hipertriglicéridemia. Los conejos y hámster también son útiles como modelos de animal, especialmente aquellos que expresan CETP (proteína de transferencia de éster colesterol).

20 Otro método adecuado para determinar la eficacia in vivo de los compuestos de la invención es para medir indirectamente su impacto en la inhibición de la enzima SCD al medir un Índice de Desaturación del sujeto después de la administración del compuesto.

25 "Índice de Desaturación" cuando se emplea en esta especificación significa la relación del producto sobre el sustrato para la enzima SCD cuando se mide de una muestra de tejido dada. Esto se puede calcular utilizando tres ecuaciones diferentes 18:1n-9/18:0 (ácido oleico sobre ácido esteárico); 16:1n-7/16:0 (ácido palmitoleico sobre ácido palmítico); y/o 16:1n-7 + 18:1n-7/16:0 (medición de todos los productos de reacción de desaturación 16:0 sobre sustrato 16:0).

30 El Índice de Desaturación se mide principalmente en plasma de hígado o triglicéridos, pero también se puede medir en otras fracciones de lípido seleccionadas de una variedad de tejidos. El Índice de Desaturación, hablando en general, es una herramienta para el perfil de lípido de plasma.

Un número de enfermedades y trastornos humanos son el resultado de actividad biológica aberrante SCD1 y se puede aliviar mediante la modulación de la actividad biológica SCD1 utilizando los agentes terapéuticos de la invención.

35 La inhibición de la expresión SCD también afecta la composición de ácido graso de los fosfolípidos de membrana, así como también la producción o los niveles de triglicéridos y ésteres de colesterol. La composición de ácido graso de los fosfolípidos finalmente determina la fluidez de la membrana, con una modulación posterior de la actividad de múltiples enzimas presentes dentro de la membrana, aunque los efectos en la composición de los triglicéridos y ésteres de colesterol pueden afectar el metabolismo de lipoproteína y adiposidad.

40 Al llevar a cabo los procedimientos de la presente invención por su puesto se entiende que la referencia a amortiguantes particulares, medios, reactivos, células, condiciones de cultivo y similares no están destinados a ser limitantes, pero se van a leer con el fin de incluir todos los materiales relacionados que una persona mediadamente experta en la técnica reconocerá que son de interés o de valor en el contexto particular en el que se presenta aquella discusión.

45 Por ejemplo, es frecuentemente posible sustituir un sistema amortiguante o medio de cultivo por otro y aún lograr resultados similares, si no idénticos. Aquellos expertos en la técnica tendrán suficiente conocimiento de tales sistemas y metodologías con el fin de ser capaces, con la debida experimentación, de hacer tales sustituciones cuando servirá óptimamente para sus propósitos al utilizar los métodos y procedimientos que se describen aquí.

50 Alternativamente, se puede utilizar otro formato para medir el efecto de la inhibición SCD en la función de la glándula sebácea. En un estudio típico utilizando, formulaciones orales, intravenosas o tópicas del inhibidor SCD se administran a un roedor durante un periodo de 1 a 8 días. Las muestras de piel se toman y se preparan para la evaluación histológica para determinar el número de glándulas sebáceas, tamaño, o contenido de lípido. Una reducción del tamaño de la glándula sebácea, número o función indicaría que el inhibidor SCD tendría un impacto benéfico en acné vulgaris, (Clark, S.B. et al. "Pharmacological modulation of sebaceous gland activity: mechanisms

and clinical applications", *Dermatol. Clin.* (2007) Vol. 25, No. 2, pp 137-46. Geiger, J.M., "Retinoids and sebaceous gland activity" *Dermatology* (1995), Vol. 191, No. 4, pp 305-10).

#### COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LA INVENCIÓN Y ADMINISTRACIÓN

5 La presente invención también se relaciona con la composición farmacéutica que contiene los compuestos de la invención como se describe aquí. En una realización, se proporciona una composición que comprende los compuestos de la invención en un portador farmacéuticamente aceptable y en una cantidad efectiva para modular el nivel de triglicéridos o para tratar enfermedades relacionadas con dislipidemia y trastornos de metabolismo de lípidos, cuando se administra a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un paciente humano. En una realización de tal composición, el paciente tiene un nivel de lípido elevado, tal como triglicéridos o colesterol  
10 elevado, antes de la administración de dicho compuesto de la invención y el compuesto de la invención está presente en una cantidad efectiva para reducir dicho nivel de lípido.

15 Las composiciones farmacéuticas útiles aquí también contienen un portador farmacéuticamente aceptable, que incluye cualquier diluyente o excipiente adecuado, que incluye cualquier agente farmacéutico que no induce en sí mismo la producción de anticuerpos perjudiciales al individuo que recibe la composición, y que se puede administrar sin toxicidad excesiva. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen líquidos, tal como agua, solución salina, glicerol y etanol, y similares. Una discusión de los portadores, diluyentes farmacéuticamente aceptables, y otros excipientes está presente en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J. edición actual).

20 Aquellos expertos en la técnica conocen cómo determinar las dosis adecuadas de los compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos contempladas aquí.

25 Las dosis terapéuticas se identifican generalmente a través de un estudio de varias dosis en humanos con base en la evidencia preliminar derivada de los estudios de animal. Las dosis deben ser suficientes para resultar en un beneficio terapéutico deseado sin originar efectos colaterales indeseados para el paciente. El rango de dosificación preferido para un animal es 0.001 mg/Kg a 10,000 mg/Kg, que incluye 0.5 mg/Kg, 1.0 mg/Kg, 2.0 mg/Kg 5.0 mg/Kg y 10 mg/Kg, aunque pueden ser aceptables las dosis por fuera de este rango. El esquema de dosificación puede ser una vez o dos veces por día, aunque pueden ser satisfactorias más o menos frecuentes.

30 Aquellos expertos en la técnica están también familiarizados con los métodos de administración determinantes (oral, intravenosa, inhalación, sub-cutánea, transdérmica, tópica), formas de dosificación, excipientes farmacéuticamente adecuados y otras materias relevantes para el suministro de los compuestos a un sujeto en necesidad de estas.

En un uso alternativo de la invención, los compuestos de la invención se pueden utilizar en estudios in vitro o in vivo como agentes de ejemplo para propósitos comparativos para encontrar otros compuestos también útiles en el tratamiento de, o protección de, las varias enfermedades descritas aquí.

35 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son aquellas adecuadas para administración entérica, tal como oral o rectal, transdérmica, tópica, y parenteral a los mamíferos, que incluye hombres, para inhibir la esteroil-CoA desaturasa, y para el tratamiento de afecciones asociadas con la actividad esteroil desaturasa. En general, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto farmacológicamente activo de la invención actual, solo o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

40 Los compuestos farmacológicamente activos de la invención son útiles en la fabricación de las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de las mismas en conjunto o mezcla con excipientes o portadores adecuados para aplicación entérica o parenteral. Para la aplicación entérica o parenteral, se prefiere administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención como comprimidos o cápsulas de gelatina. Tales composiciones farmacéuticas pueden comprender, por  
45 ejemplo, el ingrediente activo junto con diluyentes (por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina), lubricantes (por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol), y para comprimidos también comprende ligadores (por ejemplo, aluminio silicato de magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o povidona) y desintegrantes (por  
50 ejemplo, almidones, agar, ácido alginico o su sal de sodio) o mezclas efervescentes y absorbentes, colorantes, saborizantes y endulzantes.

En otro aspecto de la presente invención los compuestos pueden estar en la forma de composiciones inyectables, por ejemplo preferiblemente soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y supositorios, que se pueden preparar ventajosamente de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones se pueden esterilizar y/o contener adyuvantes, tal como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores

de solución, sales para regular la presión osmótica y/o amortiguantes. Adicionalmente, ellos también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las composiciones se pueden preparar de acuerdo con métodos de mezcla convencional, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1-75%, preferiblemente aproximadamente 1-50%, del ingrediente activo.

5 Las formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica y tópica incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención con el portador.

10 Los portadores ventajosos incluyen disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del anfitrión. Característicamente, los dispositivos transdérmicos están en la forma de una banda que comprende un miembro de respaldo, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla el índice para suministrar el compuesto de la piel del anfitrión en una relación controlada y predeterminada durante un periodo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

15 La ruta más adecuada dependerá de la naturaleza y severidad de la afección a ser tratada. Aquellos expertos en la técnica también estarán familiarizados con los métodos de administración determinantes, formas de dosificación, excipientes farmacéuticos adecuados y otras materias relevantes para el suministro de los compuestos a un sujeto en necesidad de estas.

20 Los compuestos de la invención se pueden combinar exitosamente con uno o más de otros agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades y afecciones medidas por SCD. Preferiblemente, el otro agente terapéutico se selecciona de antidiabéticos, agentes hipolipidémicos, agentes anti-obesidad, agentes antihipertensivos o agentes inotrópicos.

25 Así, un aspecto adicional se relaciona con una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos. Por ejemplo, se puede formular la composición para que comprenda una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención como se definió anteriormente, en combinación con otro agente terapéutico, cada uno en una dosis terapéutica efectiva como se reporta en la técnica. Tales agentes terapéuticos pueden, por ejemplo, incluir insulina, derivados e imitadores de insulina; secretagogos de insulina, tal como las sulfonilureas, por ejemplo, Glipizida, gliburida y Amarilo; ligandos del receptor sulfonilúrea insulínotropicos, tal como meglitinidas, por ejemplo, nateglinida y repaglinida; ligandos PPAR $\gamma$  y/o PPAR $\alpha$  (receptor activado por el proliferador peroxisoma) tal como MCC-555, MK767, L-165041, GW7282 o tiazolidinedionas tal como rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona; sensibilizadores de insulina, tal como inhibidores proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B) tal como PTP-112; inhibidores GSK3 (quinasa glicogen sintasa-3) tal como ligandos SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441, NN-57-05445 o RXR tal como GW-0791, AGN-194204; inhibidores cotransportadores de glucosa dependientes de sodio, tal como T-1095, inhibidores A de fosforilasa glicogen, tal como BAY R3401; biguanidas, tal como metformina; inhibidores alfa-glucosidasa, tal como acarbosa; GLP-1 (péptido-1 similar a glucagón), análogos GLP-1, tal como Exendin-4, e imitadores GLP-1; inhibidores DPPIV (dipeptidil peptidasa IV) tal como LAF237 (Vildagliptina ) o MK-0431 (Stiagliptina); agentes hipolipidémicos, tal como inhibidores reductasa de coenzima A 3-hidroxi-3-metilglutarilo (HMG-CoA), por ejemplo, lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, volostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, fluindostatina y rivastatina, inhibidores sintasa escualeno o FXR (receptor farnesoide X) y ligandos LXR (receptor X del hígado), colestiramina, fibratos, ácido nicotínico y aspirina; agentes anti-obesidad, tal como orlistat, agentes anti-hipertensivos, agentes inotrópicos y agentes hipolipidémicos, por ejemplo, diuréticos de asa, tal como ácido etacrínico, furosemida y torsemida; inhibidores de enzima que convierte angiotensina (ACE), tal como benazeprilo, captoprilo, enalaprilo, fosinopril, lisinopril, moexiprilo, perinodopril, quinapril, ramiprilo ytrandolapril; inhibidores de la bomba de membrana Na-K-ATPasa, tal como digoxina; inhibidores neutralendopeptidasa (NEP); inhibidores ACE/NEP, tal como omapatrilat, sampatrilat y fasidotril; antagonistas angiotensina II, tal como candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, telmisartan y valsartán, en particular valsartán; bloqueadores del receptor  $\beta$ -adrenérgico, tal como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos, tal como digoxina, dobutamina y milrinona; bloqueadores del canal de calcio, tal como amlodipina, bepridilo, diltiazem, felodipina, nicardipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina y verapamil. Otros compuestos antidiabéticos específicos se describen por Patel Mona (Expert Opin Investig Drugs. (2003) Apr; 12(4):623-33) en las figuras 1 a 7, que se incorporan aquí como referencia. Un compuesto de la presente invención se puede administrar simultáneamente, antes o después del otro ingrediente activo, separadamente mediante la misma ruta o diferente ruta de administración o juntos en la misma formulación farmacéutica.

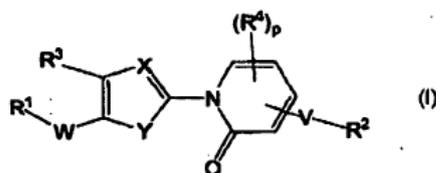
55 La estructura de los agentes activos identificados por los nos. de código, nombres genéricos o comerciales se pueden tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de la base de datos, por ejemplo Patentes Internacionales (por ejemplo Publicaciones Mundiales IMS). En otro aspecto es el uso de la composición farmacéutica como se describió anteriormente para la producción de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad o afección mediada por SCD.

En otro aspecto es el uso de una composición farmacéutica o combinación como se describió anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de afecciones asociadas con la actividad estearoil-CoA desaturasa.

5 Una composición farmacéutica como se describió anteriormente para el tratamiento de afecciones asociadas con la inhibición de estearoil-CoA desaturasa.

#### PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

Los siguientes Esquemas de Reacción ilustran los métodos que hacen los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la Fórmula (I):



10 en donde

V se selecciona de  $-N(R^5)C(O)-$ ,  $-C(O)N(R^5)-$ ,  $-OC(O)N(R^5)-$ ,  $-N(R^5)C(O)O-$ ,  $-N(R^5)C(O)N(RS)-$ ,  $-O-$ ,  $-N(R^5)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)_t-$ ,  $-N(R^5)S(O)_t-$ ,  $-S(O)_tN(R^5)-$ ,  $-OS(O)_2-$ ,  $-OS(O)_2N(R^5)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-N(R^5)C(=N(R^{5a}))NR^5-$ ,  $-N(R^5)C(=S)NR^5-$ ,  $-N(R^5)((R^{5a})N=C)-$ ,  $-C(=N(R^{5a}))N(R^5)-$ , alquileno, alquenileno, alquinileno, arilo, heteroarilo, un cicloalquilo, un heterociclilo, o un enlace directo;

15 W se selecciona de  $-N(R^5)C(O)-$ ,  $-C(O)N(R^5)-$ ,  $-OC(O)N(R^5)-$ ,  $N(R^5)C(O)O-$ ,  $-N(R^5)C(O)N(R^5)-$ ,  $-O-$ ,  $-N(R^5)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)_t-$ ,  $-N(R^5)S(O)_t-$ ,  $-S(O)_tN(R^5)-$ ,  $-OS(O)_2N(R^5)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-N(R^5)C(=N(R^{5a}))NR^5-$ ,  $-N(R^5)((R^{5a})N=C)-$ ,  $-C(=N(R^{5a}))N(R^5)-$ , arilo, a heteroarilo, heterociclilo, alquinileno, alquenileno, alquileno o un enlace directo;

X se selecciona de C(H) o N;

Y se selecciona de S, O, N(H) o N(CH<sub>3</sub>);

20 p es 0, 1, 2, o 3;

t es 1 o 2;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo,

25 o R<sup>1</sup> heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo; es una estructura multianillo que tiene de 2 a 4 anillos en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste de cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y en donde algunos o todos los anillos se pueden fusionar uno con el otro;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, haloalquilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo;

30 o R<sup>2</sup> es una estructura multianillo que tiene de 2 a 4 anillos en donde los anillos se seleccionan independientemente del grupo que consiste de cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo y en donde algunos o todos los anillos se pueden fusionar uno con el otro;

35 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, halo, haloalquilo, trihaloalcoxilo, ciano y  $-N(R^5)_2$ ;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste de alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, halo, haloalquilo,  $-OCF_3$ ,  $-OC(H)F_2$ , y ciano; o dos grupos adyacentes R<sup>4</sup>, junto con los átomos de carbono a los que ellos se adhieren, pueden formar un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo y los grupos R<sup>4</sup> restantes, si están presentes, son como se describió anteriormente;

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, arilo, alquilo, heteroarilo, heterociclilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilalquil y aralquilo;

5 R<sup>5a</sup> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, cicloalquilalquilo y ciano, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, una composición farmacéutica de los mismos o un profármaco de los mismos.

Se entiende que en la siguiente descripción, las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las Fórmulas descritas son permisibles solo si tales contribuciones resultan en compuestos estables.

10 También se apreciará por aquellos expertos en la técnica que en el proceso descrito adelante se pueden necesitar grupos funcionales de los compuestos intermedios para ser protegidos mediante grupos protectores adecuados. Tales grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialquilsililo o diarilalquilsililo (por ejemplo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropirano, bencilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R" (en donde R" es alquilo, arilo o arilalquilo), p-metoxibencilo, tritilo. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen alquilo, arilo o ésteres arilalquilo.

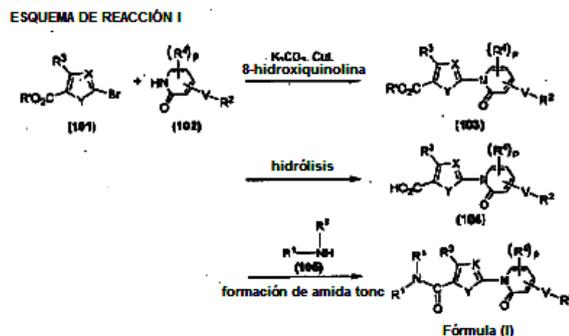
Los grupos protectores se pueden agregar o remover de acuerdo con técnicas estándar, que son bien conocidas por aquellos expertos en la técnica y como se describe aquí.

20 El uso de los grupos protectores se describe en detalle en Greene, T.W. y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (2006), 4th Ed., Wiley. El grupo protector también puede ser una resina de polímero tal como una resina Wang o una resina 2-clorotritil-cloruro.

También se apreciará por aquellos expertos en la técnica, aunque tales derivados protegidos de los compuestos de esta invención no pueden poseer actividad farmacológica de tal manera que, ellos se pueden administrar a un mamífero y después de esto metabolizar en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Por lo tanto tales derivados se pueden describir como "profármacos".

25 Los siguientes esquemas de reacción ilustran métodos para hacer los compuestos de esta invención. Se entiende que aquellos expertos en la técnica serían capaces de hacer estos compuestos mediante métodos similares o mediante métodos conocidos por un experto en la técnica. En general, se pueden obtener componentes de partida de fuentes tal como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, y Fluorochem USA, o se sintetizan de acuerdo con fuentes conocidas por aquellos expertos en la técnica (ver, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5ta edición (Wiley, Diciembre 2000)) o preparado como se describe en esta invención.

35 En general, los compuestos de la Fórmula (I) de esta invención se pueden sintetizar siguiendo el proceso general como se describe en el Esquema de Reacción 1 en donde W es -N(R<sup>5</sup>)C(O)-, y p, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, W, V, X y Y son como se define en la especificación a menos que se defina específicamente otra cosa. R' es un grupo protector.



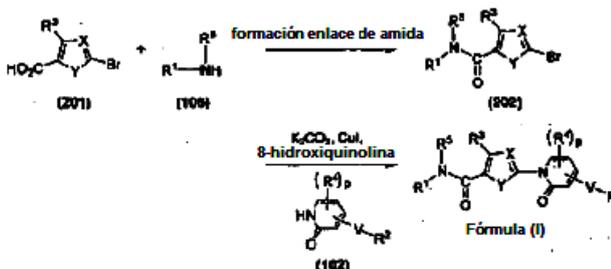
Los materiales de partida para el esquema de reacción anterior están comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica o mediante los métodos descritos aquí. En general, los compuestos de la invención se preparan en el esquema de reacción anterior como sigue:

40 El compuesto (101) se acopla con el compuesto (102) bajo condiciones de reacción catalizadas con metal para generar el compuesto (103) que experimenta un procedimiento de hidrólisis estándar

conocido por un experto en la técnica para generar el ácido carboxílico (104). El acoplamiento entre los compuestos (104) y (105) bajo condiciones de formación de enlace de amida estándar conocidas por una persona experta en la técnica proporciona los compuestos de la Fórmula (1) de la invención en donde W es -N(R<sup>5</sup>)C(O)-.

- 5 Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (1) de esta invención se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general como se describe en el Esquema de Reacción 2 en donde W es -N(R<sup>5</sup>)C(O)-, y p, X, Y, V, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se define en la especificación a menos que se defina específicamente otra cosa.

ESQUEMA DE REACCIÓN 2

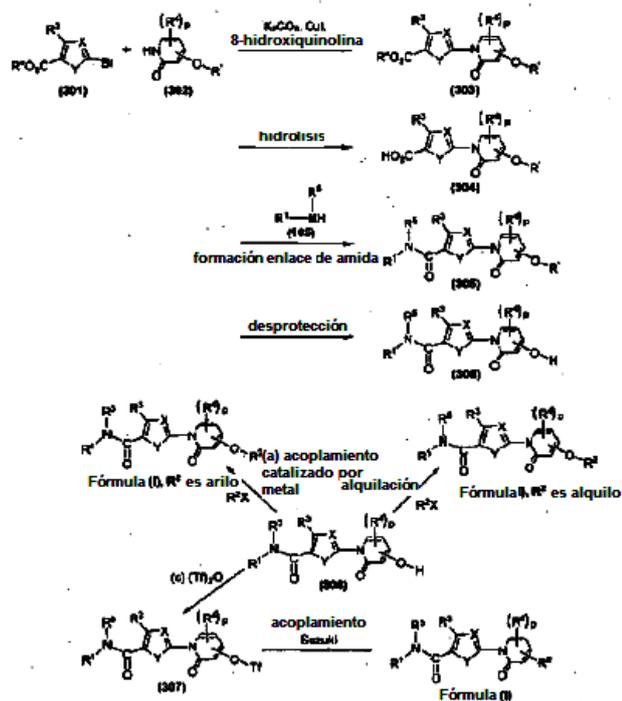


- 10 Los materiales de partida para el esquema de reacción anterior están comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica o mediante los métodos descritos aquí. En general, los compuestos de la invención se preparan en el esquema de reacción anterior como sigue:

- 15 El compuesto de partida (201) experimenta la reacción de acoplamiento con amina (105) bajo condiciones de formación de enlace de amida estándar conocidas por un experto en la técnica para proporcionar el compuesto (202). El compuesto (202) luego se acopla con el compuesto (102) bajo condiciones de reacción catalizadas con metal para generar los compuestos de la Fórmula (1) en donde W es -N(R<sup>5</sup>)C(O)-.

- 20 Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (1) de esta invención se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general como se describe en el Esquema de Reacción 3 en donde W es -N(R<sup>5</sup>)C(O)-, V es -O- o enlace directo y p, X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se define en la especificación a menos que se defina específicamente otra cosa. R' y R'' son los grupos protectores.

ESQUEMA DE REACCIÓN 3



Los materiales de partida para el esquema de reacción anterior están comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con los métodos conocidos por un experto en la técnica o mediante los métodos descritos aquí. En general, los compuestos de la invención se preparan en el esquema de reacción anterior como sigue:

5

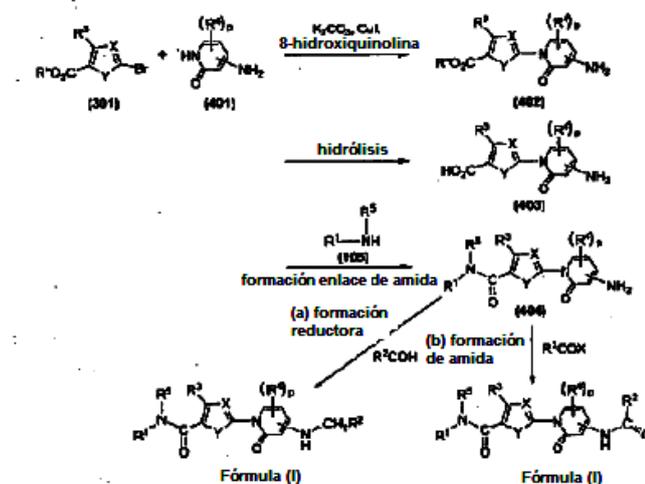
10

15

El compuesto (301) se acopla con el compuesto (302) bajo condiciones de reacción catalizadas con metal para generar el compuesto (303) que experimenta un procedimiento de hidrólisis estándar conocido por un experto en la técnica para generar el ácido carboxílico (304). El acoplamiento entre el compuesto (384) y amina (105) bajo condiciones de formación de enlace de amida estándar conocidas por un experto en la técnica proporciona el compuesto (305). La desprotección del grupo  $R'$  ( $R' =$  bencilo) bajo condiciones de hidrogenación catalizadas por paladio conocidas por un experto en la técnica proporciona el compuesto (306). El compuesto (306) se utiliza como un intermedio clave para generar los compuestos de la Fórmula (I) bajo las condiciones de (a) reacción de acoplamiento que cataliza el metal cuando  $R^2$  es arilo, o (b) alquilación cuando  $R^2$  es alquilo o (c) formación de triflato para generar el compuesto (307), seguido por acoplamiento Suzuki.

Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (I) de esta invención se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general como se describe en el Esquema de Reacción 4 en donde W es  $-N(R^5)C(O)-$ , V es  $-N(H)C(O)-$  y p, X, Y,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se define en la especificación a menos que se defina específicamente otra cosa.  $R''$  es un grupo protector.

## ESQUEMA DE REACCIÓN 4



Los materiales de partida para el esquema de reacción anterior están comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica o mediante los métodos descritos aquí. En general, los compuestos de la invención se preparan en el esquema de reacción anterior como sigue:

- 5 El compuesto (301) se acopla con el compuesto (401) bajo condiciones de reacción catalizadas con metal para generar el compuesto (402) que experimenta un procedimiento de hidrólisis estándar conocido por un experto en la técnica para generar el ácido carboxílico (403). El acoplamiento entre el compuesto (403) y amina (105) bajo condiciones de formación de enlace de amida estándar conocidas por un experto en la técnica proporciona el compuesto (404). El compuesto (404) se utiliza como un intermedio clave para generar los compuestos de la Fórmula (I) bajo las condiciones de (a) aminación reductora o (b) formación de unión a amida.

- 15 Aunque cualquier persona experta en la técnica es capaz de preparar los compuestos de la invención de acuerdo con las técnicas generales descritas anteriormente, se proporcionan más detalles específicos sobre las técnicas sintéticas para los compuestos de la invención en cualquier parte de esta especificación para conveniencia. De nuevo, todos los reactivos y las condiciones de reacción empleadas en la síntesis se conocen por aquellos expertos en la técnica y están disponibles de fuentes comerciales ordinarias.

## PREPARACIÓN 1

## Preparación de 4-Fenilpiridin-2-ol

- 20 Una solución de 4-fenilpiridina-1-óxido (2.00 g, 0.012 mol) en anhídrido acético (6 mL) se calienta en reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo (80 mL) y se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 15 mL) y solución salina (15 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se disuelve en metanol (20 mL) y se agrega a la solución carbonato de potasio (0.32 g, 0.002 mol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se diluye con cloroformo (100 mL) y se filtra a través de Celita. El filtrado se concentra in vacuo. El residuo se disuelve en una mezcla de metanol/cloroformo 1/10 (30 mL). El compuesto del título se precipita con la adición de hexanos (30 mL) como un sólido blanco que se recolecta mediante filtración (1.20 g, 60%):  $^1H$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.66-7.62 (m, 2H), 7.48-7.37 (m, 4H), 6.51 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 6.7, 1.8 Hz, 1H); MS (ES+) m/z 172.5 (M + 1).

## PREPARACIÓN 2

- 30 Preparación de N-Bencil-2-bromo-4-metiltiazol-5- carboxamida

- 35 A una mezcla de ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico (10.00 g, 45.03 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetil)aminopropilo)-3-etilcarbodiimida (12.09 g, 63.04 mmol) en tetrahidrofurano (170 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se agrega diisopropiletilamina (17.46 g, 135.0 mmol). Después que la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, se agregan 1-hidroxibenzotriazol (8.52 g, 63.04 mmol) y bencilamina (6.76 g, 6.88 mL, 63.04 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se concentra in vacuo. El residuo se disuelve en diclorometano (500 mL), se lava con agua (2 x 100 mL) y solución salina (2 x 100 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. El filtrado se concentra in vacuo. El residuo se purifica

mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/éter petróleo, 2/1) para proporcionar el compuesto del título (11.91 g, 85%):  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.92 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 5H), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H); MS (ES+) m/z 298.1 (M + 1), 300.1 (M + 1).

### PREPARACIÓN 3

#### 5 Preparación de 3-(Benciloxi) piridin-2-ol

A una solución agitada de hidróxido de potasio (2.52 g, 45.00 mmol) en metanol (30 mL), se agrega piridina-2,3-diol (5.00 g, 45.0 mmol) en 3 porciones y se obtiene una solución roja clara. A esta solución roja clara se agrega bromuro de bencilo (7.70 g, 5.35 mL, 45.00 mmol). La mezcla de reacción se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego a 40 °C durante 2 horas. El disolvente se remueve in vacuo y el residuo se disuelve en diclorometano (100 mL), y se lava con agua (100 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. El filtrado se concentra in vacuo. El residuo se recrystaliza a partir de metanol (20 mL) para proporcionar el compuesto del título (4.60 g, 51%):  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.63 (s, 1H), 7.44-7.33 (m, 5H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.07 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H); MS (ES+) m/z 202.2 (M + 1).

### PREPARACIÓN 4

#### 15 Preparación de 5-(Benciloxi) piridin-2(1H)-ona

A una solución de 5-hidroxipiridin-2(1H)-ona (4.44 g, 40.0 mmol) en metanol (50 mL) se agrega hidróxido de potasio (2.64 g, 40.0 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, seguido por la adición de bromuro de bencilo (5.2 mL, 44 mmol). La mezcla de reacción se mantiene agitando a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se calienta a 45-50 °C durante 1 hora. El disolvente se remueve in vacuo, y el residuo se lava con agua, diclorometano y luego se recrystaliza a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título (5.39 g, 67%):  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.08 (s, 1H), 7.42-7.26 (m, 6H), 7.09 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H); MS (ES+) m/z 202.3 (M + 1).

### PREPARACIÓN 5

#### Preparación de 5-(Benciloxi)isoquinolin-1 (2H)-ona

Se agrega 5-Hidroxiisoquinolin-1 (2H)-ona (0.65 g, 4.04 mmol) en porciones a una solución de hidróxido de potasio (0.23 g, 4.04 mmol) en metanol (15 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se agrega bromuro de bencilo (0.69 g, 0.48 mL, 4.04 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego a 40 °C durante 2 horas. El disolvente se remueve in vacuo. El residuo se disuelve en diclorometano (100 mL) y se lava con agua (100 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. El filtrado se concentra in vacuo. El residuo se recrystaliza a partir de metanol (10 mL) para proporcionar el compuesto del título (0.40 g, 40%): pf 165-168 °C; MS (ES+) m/z 252.1 (M + 1).

### PREPARACIÓN 6

#### Preparación de 6-(Benciloxi)quinolin-2(1H)-ona

Si siguiendo el procedimiento sintético como se describe en la Preparación 5, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 6-hidroxiquinolin-2(1H)-ona en lugar de 5-hidroxiisoquinolin-1 (2H)-ona, se obtiene el compuesto del título (0.42 g, 42%): MS (ES+) m/z 252.2 (M + 1).

### PREPARACIÓN 7

#### Preparación de N-Bencil-5-bromotiofeno-3- carboxamida

A. A una solución agitada de ácido 3-tiofenocarboxílico (1.00 g 7.80 mmol) en ácido acético glacial (9 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno se agrega lentamente bromo (0.39 mL, 7.53 mmol) en ácido acético glacial (6 mL). La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos, luego se apaga con agua fría (50 mL). El precipitado se filtra, se lava con agua y se seca en horno de vacío a 50 °C para proporcionar ácido 5-bromo-3-tiofenocarboxílico como un sólido incoloro (0.78 g, 50%): pf 133-135 °C;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.5 Hz, 1H).

B. A una solución agitada de ácido 5-bromo-3-tiofenocarboxílico (0.50 g, 2.42 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se agrega N,N-diisopropiletilamina (1.30 mL, 7.46 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.49 g, 3.61 mmol), y clorhidrato 1-etil-3-(3-dimetilaminopropilo)carbodiimida (0.69 g, 3.62 mmol). Se agrega bencilamina (0.26 mL, 2.41 mmol) 5 minutos después. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h, luego se diluye con acetato de etilo (75 mL). La capa orgánica se lava con ácido clorhídrico acuoso al 10% (25 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 25 mL), se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. El filtrado se concentra in vacuo para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (0.57 g, 80%):  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 6H), 6.14 (br s, 1H), 4.59 (d, J = 5.7 Hz, 2H).

## 10 PREPARACIÓN 8

Preparación de N-Bencil-5-bromo-3-metiltiofeno-2- carboxamida

A una solución agitada de N-bencil-3-metiltiofeno-2- carboxamida (0.74 g, 3.18 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se agrega N-bromosuccinimida (0.57 g, 3.18 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 16 h, y luego se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con 5-35% acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (0.69 g, 69%):  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.30 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 4.59 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H); MS (ES+) m/z 310.1 (M + 1), 312.1 (M + 1).

## 15 PREPARACIÓN 9

Preparación de 2-Ciclopropiletil 4-Metilbencenosulfonato

A una solución agitada de 2-ciclopropiletanol (5.00 g, 58.05 mmol) en diclorometano (20 mL) se agrega piridina (7.03 mL, 86.92 mmol), seguido por cloruro p-toluenosulfonilo (10.50 g, 55.07 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 16 h, y luego se divide en partes entre diclorometano (100 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se lava con ácido clorhídrico acuoso al 10% (50 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL) y solución salina (50 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. El filtrado se concentra in vacuo para proporcionar 2-ciclopropiletilo 4-metilbencenosulfonato como un aceite incoloro (11.90 g, 96%):  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.57-1.48 (m, 2H), 0.74-0.59 (m, 1H), 0.45-0.36 (m, 2H), 0.08-0.06 (m, 2H).

## 20 PREPARACIÓN 10

Preparación de Fenetil 4-Metilbencenosulfonato

A una solución agitada de alcohol fenetilo (0.50 mL, 4.17 mmol) en piridina (4 mL) a 0 °C se agrega cloruro p-toluenosulfonilo (0.80 g, 4.18 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 16 h, y luego se diluye con acetato de etilo (75 mL). La solución orgánica se lava con ácido clorhídrico acuoso al 10% (2 X 25 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL) y solución salina (25 mL), luego se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. El filtrado se concentra in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con 0-20% acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo claro (0.59 g, 51%):  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31-7.20 (m, 5H), 7.11 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H); MS (ES+) m/z 299.2 (M + 23).

## 30 PREPARACIÓN 11

Preparación de 2-Hidroxi-N-fenilisonicotinamida

A. A una solución de ácido 2-metoxiisonicotínico (2.00 g, 13.06 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (80 mL) se agrega 4-metil morfolina (1.84 g 18.28 mmol). Después de enfriar a 0 °C, se agrega cloroformato isobutilo (2.31 g. 16.98 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 horas, seguido por la adición de anilina (1.70 g, 18.28 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se remueve in vacuo. El residuo se disuelve en acetato de etilo (150 mL) y se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 50 mL) y solución salina (50 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y el filtrado se concentra in vacuo para proporcionar 2-metoxi-N-fenilisonicotinamida (2.50 g, 86%) como un sólido incoloro:  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.85 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 7.75-7.60 (m, 2H), 7.47 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.54-6.42 (m, 1H); MS (ES+) m/z 229.2 (M + 1).

B. A una solución de 2-metoxi-N-fenilisonicotinamida (1.00 g 438 mmol) en cloroformo anhidro (60 mL) se agrega yodotrimetilsilano (17.50 g, 17.50 mmol). La mezcla de reacción se agita en reflujo durante

16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, metanol (10 mL) se agrega en forma de gotas para apagar la reacción. El disolvente se remueve in vacuo. El residuo se disuelve en acetato de etilo (300 mL) y se lava con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturada (2 x 100 mL) y solución salina (150 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra in vacuo. El producto crudo café se recrystaliza a partir de acetato de etilo y metanol para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (0.33 g, 19%):  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.88 (brs, 1H), 10.31 (s, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.47 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.49 (dd, J = 6.8, 1.7 Hz, 1H); MS (ES+) m/z 215.2 (M + 1).

#### PREPARACIÓN 12

##### 10 Preparación de 2-Oxo-N-fenil-1,2-dihidropiridina-3- carboxamida

A una solución de ácido 2-oxo-1,2-dihidropiridina-3- carboxílico (1.00 g, 7.18 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 mL) se agrega 4-metilo morfolina (1.01 g, 10.06 mmol). Después de enfriar a 0 °C, se agrega cloroformato isobutilo (1.27 g, 9.34 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 horas seguido por la adición de anilina (0.87 g, 9.34 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se remueve in vacuo. El residuo se disuelve en acetato de etilo (100 mL), y se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 50 mL) y solución salina (50 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra in vacuo para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (1.50 g, 97%):  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.71 (br s, 1H), 12.14 (s, 1H), 8.46-8.38 (m, 1H), 7.80-7.52 (m, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.10-6.95 (m, 1H), 6.58-6.45 (m, 1H); MS (ES+) m/z 215.2 (M + 1).

#### PREPARACIÓN 13

Preparación de Etil 2-Bromo-1,4-dimetil-1H-imidazol-5-carboxilato y Etil 2-Bromo-1,5-dimetil-1H-imidazol-4-carboxilato

A. A una suspensión agitada de etil 4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato (2.00 g, 13.0 mmol) en acetonitrilo (25 mL) y cloroformo (25 mL) se agrega N-bromosuccinimida (2.31 g, 13.0 mmol). La mezcla de reacción se agita bajo atmósfera de nitrógeno durante 20 h, luego se concentra in vacuo. El residuo se disuelve en acetato de etilo (100 mL) y se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con 50% acetato de etilo en hexanos para proporcionar etil 2-bromo-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato como un sólido amarillo claro (1.88 g, 62%):  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{COCl}_2$ )  $\delta$  4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 233.1 (M + 1), 235.1 (M + 1).

B. A una suspensión agitada de etil 2-bromo-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato (0.90 g, 3.86 mmol) y carbonato de potasio (1.07 g, 7.74 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se agrega yodometano (0.73 mL, 11.6 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1.5 h, y se diluye con acetato de etilo (75 mL). La capa orgánica se lava con agua (25 mL) y solución salina (25 mL), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con 10-60% acetato de etilo en hexanos para proporcionar los compuestos del título. Primera fracción: etil 2-bromo-1,4-dimetil-1H-imidazol-5-carboxilato (0.61 g, 64%):  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 247.1 (M + 1). Segunda fracción: etil 2-bromo-1,5-dimetil-1H-imidazol-4-carboxilato (0.30 g, 32%):  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 247.1 (M + 1).

#### PREPARACIÓN 14

Preparación de 2-Bromo-N-(4-fluorobencil)-4-metiliazol-5- carboxamida

A una mezcla de ácido 2-bromo-4-metiliazol-5-carboxílico (2.00 t.9.00 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 mL) se agrega N,N-diisopropiletilamino (4.67 mL, 27.0 mmol) y clorhidrato 1-etil-3-(3-dimetilaminopropilo)carbodiimida (2.41 g, 12.6 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido por la adición de 1-hidroxibenzotriazol (1.70 g, 12.60 mmol) y (4-fluorofenilo)metanamina (2.50 g, 12.60 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se concentra a la mitad in vacuo. El residuo se diluye con acetato de etilo (200 mL), se lava secuencialmente con ácido clorhídrico acuoso al 10% (50 mL), solución de bicarbonato saturada (50 mL) y solución salina (100 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se recrystaliza en acetato de etilo y hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (2.38 g,

81%):  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.30-7.26 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 2H), 5.99-5.87 (m, 1H), 4.54 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 2.63 (s, 3H).

#### PREPARACIÓN 14.1

Preparación de 2-Bromo-N-(3,4-difluorobencil)-4-metiltiamle-5- carboxamida

5 Siguiendo el procedimiento como se describe en la Preparación 15, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar (3,4-difluorofenilo) metanamina para reemplazar (4-fluorofenilo)-metanamina para reaccionar con ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 50% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.16-7.01 (m, 3H), 6.08-5.94 (m, 1H), 4.52 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.64 (s, 3H); MS (ES+) m/z 347.2 (M + 1), 349.2 (M + 3).

#### 10 PREPARACIÓN 15

Preparación de 2-Bromo-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5- carboxamida

15 A una solución de ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico (10.00 g, 45.00 mmol) y 4-metilmorfolina (6.5 mL, 59.0 mmol) en tetrahidrofurano (150 mL) se agrega clorofornato isobutilo (6.5 mL, 49.6 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora luego se agrega 3-(aminometilo) piridina (5.2 mL, 51.4 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 17 horas, luego se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna para proporcionar 2-bromo-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5-carboxamida en 52% de rendimiento (7.3 g):  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.39-8.80 (m, 2H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 6.47 (br s, 1H), 4.60 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.64 (s, 3H); MS (ES+) m/z 312.1, 314.1 (M + 1).

#### PREPARACIÓN 16

20 Preparación de 4-(Fenoximetil) piridin-2(1H)-ona

25 A. A una solución de tributilfosfina (4.57 g, 22.63 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 mL) se agrega diisopropil azodicarboxilato (4.57 g, 22.63 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agita durante 10 minutos a 0 °C, luego se agrega a una solución de (2-cloropiridin-4-il)metanol y fenol en tetrahidrofurano anhidro (50 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 20 minutos luego a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se apaga con solución de cloruro de amonio saturada (10 mL). El disolvente se evapora in vacuo. El residuo se diluye con acetato de etilo (350 mL), se lava con solución de hidróxido de sodio al 1N (3 x 40 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna se eluye con acetato de etilo/hexano (1/9) para proporcionar 2-cloro-4-(fenoximetil) piridina como un sólido gomoso en 61% de rendimiento (2.34 g):  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.36 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32-7.24 (m, 3H), 7.01-6.91 (m, 3H), 5.05 (s, 2H); MS (ES+) m/z 220.2 (M + 1).

30 B. A una solución de 2-cloro-4-(fenoximetil) piridina (2.34 g, 10.68 mmol) en metanol anhidro (30 mL) en una bomba de acero se agrega hidróxido de sodio (3.20 g 80.11 mmol). La mezcla de reacción se agita a 170 °C durante 16 horas, se enfría a 0 °C y se neutraliza con ácido clorhídrico concentrado frío, seguido por la adición de metanol (10 mL) y filtración. El filtrado se concentra in vacuo y el residuo se lava con metanol y hexano. Se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 93% (2 g):  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.00 (br s, 1H), 7.35-7.25 (m, 3H), 6.99-6.90 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.34 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.93 (s, 2H); MS (ES+) m/z 202.2 (M + 1).

#### 40 PREPARACIÓN 17

Preparación de N-Bencil-3-metilfuran-2- carboxamida

45 A una mezcla de ácido 3-metilfuran-2-carboxílico (0.79 g, 6.28 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1.27 g, 9.42 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (1.81 g, 9.42 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 mL) se agrega N,N-diisopropiletilamina (3.30 mL, 18.94 mmol) y bencilamina (0.69 mL, 6.28 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 16 horas, y luego se diluye con acetato de etilo (75 mL). La capa orgánica se lava con ácido clorhídrico acuoso al 10% (2 x 25 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 25 mL), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra in vacuo para proporcionar N-bencil-3-metilfuran-2- carboxamida como un sólido café claro (0.57 g, 80%):  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.28 (m, 5H), 7.27 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.61 (br s, 1H), 6.34 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 4.59 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.42 (s, 3H); MS (ES+) m/z 216.2 (M + 1).

## PREPARACIÓN 17.1

## Preparación de N-(4-Fluorobencil)-3-metiltiofeno-2- carboxamida

5 Siguiendo el procedimiento como se describe en la Preparación 18, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar ácido 3-metiltiofeno-2-carboxílico en lugar de ácido 3-metilfuran-2-carboxílico para reaccionar con 4-fluorobencilamina en lugar de bencilamina, N-(4-fluorobencil)-3-metiltiofeno-2- carboxamida se obtiene como un sólido incoloro en 94% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.26 (m, 3H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.09 (br s, 1H), 4.57 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H); MS (ES+) m/z 250.2 (M + 1).

## PREPARACIÓN 17.2

## Preparación de N-(3-Fluorobencil)-3-metiltiofeno-2- carboxamida

10 Siguiendo el procedimiento como se describe en la Preparación 18, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar ácido 3-metiltiofeno-2-carboxílico en lugar de ácido 3-metilfuran-2-carboxílico para reaccionar con 3-fluorobencilamina en lugar de bencilamina, N-(3-fluorobencil)-3-metiltiofeno-2- carboxamida se obtiene como un sólido incoloro en 96% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.25 (m, 2H), 7.15-6.94 (m, 3H), 6.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.14 (br s, 1H), 4.61 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H); MS (ES+) m/z 250.2 (M+1).

## 15 PREPARACIÓN 17.3

## Preparación de N-etil-3-metiltiofeno-2- carboxamida

20 Siguiendo el procedimiento como se describe en la Preparación 18, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar ácido 3-metiltiofeno-2-carboxílico en lugar de ácido 3-metilfuran-2-carboxílico para reaccionar con etilamina en lugar de bencilamina, N-etil-3-metiltiofeno-2- carboxamida se obtiene como un líquido incoloro en 92% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.77 (br s, 1H), 3.51-3.40 (m, 2H), 2.51 (s, 3H). 1.24 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 170.2 (M + 1).

## PREPARACIÓN 18

## Reparación de N-Bencil-5-bromo-3-metilfuran-2- carboxamida

25 A una solución agitada de N-bencil-3-metilfuran-2- carboxamida (1.18 g, 5.49 mmol) en acetonitrilo (25 mL) se agrega N-bromosuccinimida (0.98 g, 5.49 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 16 horas, y luego se divide en partes entre acetato de etilo (100 mL) y agua (75 mL). La capa orgánica se lava con solución de hidróxido de sodio al 1N (50 mL) y solución salina (50 mL), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna se eluye con 0-20% acetato de etilo en hexanos para  
30 proporcionar N-bencil-5-bromo-3-metilfuran-2- carboxamida como un sólido incoloro (0.18 g, 11%):  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.27 (m, 5H), 6.54 (br s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.58 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H); MS (ES+) m/z 294.1 (M + 1), 296.1 (M + 1).

## PREPARACIÓN 18.1

## Preparación de 5-bromo-N-(4-fluorobencil)-3-metiltiofen-2- carboxamida

35 Siguiendo el procedimiento como se describe en la Preparación 19, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar N-(4-fluorebencil)-3-metiltiofeno-2- carboxamida en lugar de N-bencil-3-metilfuran-2- carboxamida para reaccionar con N-bromosuccinimida, 5-bromo-N-(4-fluorobencil)-3-metiltiofeno-2- carboxamida se obtiene como un sólido incoloro en 87% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz.  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7.38-7.32 (m. 2H). 7.10-7.03 (m. 2H). 6.97 (s, 1H), 4.45 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H); MS (ES+) m/z 328.1 (M + 1), 330.1 (M + 1).

## PREPARACIÓN 18.2

## 40 Preparación de 5-Bromo-N-(3-fluorobencil)-3-metiltiofeno-2- carboxamida

45 Siguiendo el procedimiento como se describe en la Preparación 19, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar N-(3-fluorobencil)-3-metiltiofeno-2- carboxamida en lugar de N-bencil-3-metilfuran-2- carboxamida para reaccionar con N-bromosuccinimida, 5-bromo-N-(3-fluorobencil)-3-metiltiofeno-2- carboxamida se obtiene como un sólido incoloro en 89% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7.39-7.31 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.48 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H); MS (ES+) m/z 328.1 (M + 1), 330.1 (M + 1).

## PREPARACIÓN 18.3

## Preparación de 5-bromo-N-etil-3-metiltiofeno-2- carboxamida

5 Siguiendo el procedimiento como se describe en la Preparación 19, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar N-etil-3-metiltiofeno-2- carboxamida en lugar de N-bencil-3 metilfuran-2- carboxamida para reaccionar con N-bromosuccinimida, 5-bromo-N-etil-3-metiltiofeno-2- carboxamida se obtiene como un aceite incoloro en 92% de rendimiento:  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.85 (s, 1H), 5.65 (br s, 1H), 3.48-3.38 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 248.1 (M + 1), 250.1 (M + 1).

## PREPARACIÓN 19

## Preparación de etil 5-bromo-3-metiltiofeno-2-carboxilato

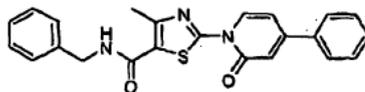
10 A. A una solución agitada de ácido 3-metiltiofeno-2-carboxílico (1.84 g, 12.9 mmol) en etanol (20 mL) se agrega cloruro tionilo (0.94 mL, 12.9 mmol). La mezcla de reacción resultante se agita en reflujo durante 20 h, y luego se le permite enfriar a temperatura ambiente y se concentra in vacuo. El residuo se toma en acetato de etilo (200 mL) y se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 100 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se filtra y se concentra in vacuo para proporcionar etil 3-  
15 metiltiofeno-2-carboxilato como líquido amarillo claro (1.89 g, 86%):  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.3 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

20 B. A una solución agitada de etil 3-metiltiofeno-2-carboxilato (1.89 g, 11.10 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agrega N-bromosuccinimida (1.98 g, 11.12 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 20 h, y luego se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna se eluye con 0-5% acetato de etilo en hexanos para proporcionar una mezcla de etilo 5-bromo-3-metiltiofeno-2-carboxilato y etil 4-bromo-3-metiltiofeno-2-carboxilato como líquido incoloro (2.04 g, 72%):  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.89 (s, 1H), 4.39-4.26 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.43-1.31 (m, 3H).

25 Aunque cualquier persona experta en la técnica es capaz de preparar los compuestos de la invención de acuerdo con las técnicas generales descritas anteriormente, más detalles específicos en técnicas sintéticas para los compuestos de la invención se proporciona en cualquier parte en esta especificación para conveniencia. De nuevo, todos los reactivos y condiciones de reacción empleados en la síntesis se conocen por aquellos expertos en la técnica y están disponibles de fuentes comerciales ordinarias. La síntesis de los compuestos se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

## EJEMPLO 1

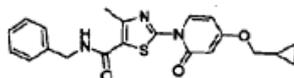
## 30 Síntesis de N-bencil-4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida



35 A una solución de ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxílico (0.20 g, 0.64 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (3 mL) se agrega 1-hidroxibenzotriazol (0.23 g, 1.67 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0.15 g, 0.77 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0.11 g, 0.83 mmol), y bencilamina (0.084 mL, 0.77 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas y N,N-dimetilformamida se remueve in vacuo. El residuo se disuelve en acetato de etilo (15 mL) y se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 5 mL) y solución salina (5 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra in vacuo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.12 g, 47%): pf 235-237 °C (acetato de etilo);  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.83 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87-7.77 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 3H), 7.34-7.18 (m, 5H), 7.08-7.00 (m, 2H), 4.40 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H);  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  161.9, 160.4, 153.7, 151.4, 150.6, 139.9, 135.9, 131.6, 130.9, 129.7, 129.8, 127.8, 127.5, 127.3, 124.5, 43.2, 17.6; MS (ES+) m/z 402.5 (M + 1).

## EJEMPLO 1.1

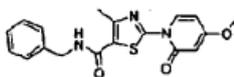
## Síntesis de N-Bencil-2-(4- (ciclopropilmetoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida



5 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar ácido 2-(4-(ciclopropilmetoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico para reaccionar con bencilamina, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco en 58% de rendimiento: pf 218-220 °C (hexano/acetato de etilo); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.77 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35-7.18 (m, 5H), 6.34 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.26-1.10 (m, 1H), 0.52-0.50 (m, 2H), 0.32-0.27 (m, 2H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167.8, 161.9, 161.6, 153.8, 150.3, 139.9, 131.9, 128.7, 127.7, 127.2, 123.6, 104.4, 96.8, 73.9, 43.1, 17.5, 9.9, 3.6; MS (ES+) m/z 396.2 (M + 1).

## 10 EJEMPLO 1.2

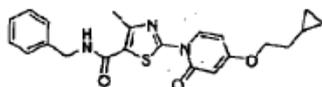
Síntesis de N-Bencil-2-(4-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida



15 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar ácido 2-(4-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)tiazol-5-carboxílico para reaccionar con bencilamina, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 17% de rendimiento: pf 205-208 °C (hexano/acetato de etilo); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.78 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35-7.17 (m, 5H), 6.33 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.54 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 168.6, 161.9, 161.6, 153.9, 150.3, 139.9, 132.0, 128.7, 127.2, 123.7, 104.2, 86.3, 56.8, 43.1, 17.5; MS (ES+) m/z 356.2 (M + 1).

## 20 EJEMPLO 1.3

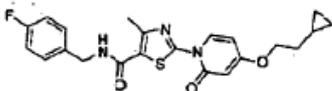
Síntesis de N-Bencil-2-(4-(2-ciclopropiletoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida



25 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar ácido 2-(4-(2-ciclopropiletoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1(2H)-il)tiazol-5-carboxílico para reaccionar con bencilamina, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 17% de rendimiento: pf 172-174 °C (hexano/acetato de etilo); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 5H), 6.16 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 6.09 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.5 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.58 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 0.89-0.72 (m, 1H), 0.52-0.46 (m, 2H), 0.13-0.08 (m, 2H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.8, 162.2, 162.1, 153.6, 152.1, 137.7, 131.3, 128.8, 127.9, 127.7, 122.2, 104.1, 96.6, 69.1, 44.1, 33.6, 17.3, 7.5, 4.2; MS (ES+) m/z 410.2 (M + 1).

## 30 EJEMPLO 1.4

Síntesis de 2-(4-(2-Ciclopropiletoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(4-fluorobencil)-4-metiltiazol-5-carboxamida

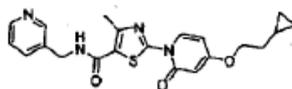


35 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 4-fluorobencilamina en lugar de bencilamina para reaccionar con ácido 2-(4-(2-ciclopropiletoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 30% de rendimiento: pf 172-174 °C (acetato de etilo); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.32-8.27 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.17-6.08 (m, 2H), 5.97 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.68 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 0.87-0.93 (m, 1H), 0.54-0.46 (m, 2H), 0.13-0.08 (m, 2H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 167.9, 163.9, 162.2, 160.6, 153.6; 152.4, 133.6, 131.3, 129.6, 122.0, 115.8, 104.2, 96.6, 69.1, 43.3, 33.6, 17.3, 7.5, 4.2; MS (ES+) m/z 428.2 (M + 1).

#### EJEMPLO 1.5

Síntesis de 2-(4- (2-Ciclopropiletoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5- carboxamida



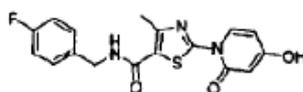
5

Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar piridin-3-ilmetanamina en lugar de bencilamina para reaccionar con ácido 2-(4- (2-ciclopropiletoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 47% de rendimiento: pf 170-172 °C (acetato de etilo); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 6.43 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.68 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 0.86-0.74 (m, 1H), 0.52-0.46 (m, 2H), 0.13-0.08 (m, 2H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.9, 162.5, 162.1, 153.7, 152.6, 148.6, 148.3, 136.3, 131.3, 121.7, 104.2, 96.6, 69.1, 41.4, 33.6, 17.3, 7.56, 4.2; MS (ES+) m/z 411.2 (M + 1).

10

#### EJEMPLO 1.6

Síntesis de N-(4-Fluorobencil)-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida



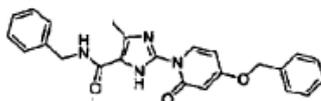
15

Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 4-fluorobencilamina en lugar de bencilamina para reaccionar con ácido 2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 37% de rendimiento: pf 280-282 °C (metanol/acetato de etilo); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.74 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 9.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34, 7.29 (m, 2H), 7.12 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.22 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167.9, 162.0, 161.6, 154.1, 150.2, 139.9, 132.6, 128.7, 127.7, 127.2, 123.6, 104.4, 98.0, 43.1, 17.5; MS (ES+) m/z 360.1 (M + 1).

20

#### EJEMPLO 1.7

Síntesis de N-Bencil-2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-1H-imidazol-5- carboxamida



25

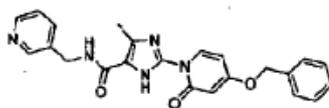
Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar ácido 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en lugar de ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxílico para reaccionar con bencilamina, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 59% de rendimiento: pf 183-184 °C; <sup>1</sup>H RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.86 (br, s, 1H), 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.26 (m, 10H), 6.18 (dd, J = 8.0, 2.6 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.4, 163.6, 163.4, 138.8, 134.6, 132.2, 129.5, 128.8, 128.7, 128.6, 127.8, 127.8, 127.3, 126.9, 103.5, 98.4, 70.7, 42.7, 11.0; MS (ES+) m/z 415.2 (M + 1).

30

#### EJEMPLO 1.8

Síntesis de 2-(4- (Benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-1H-imidazol-5- carboxamida

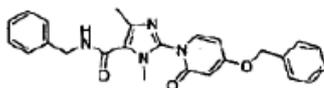
35



5 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar ácido 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en lugar de ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxílico para reaccionar con 3-(aminometil) piridina, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 63% de rendimiento: pf 203-204 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.70 (br s, 1H), 8.58-8.51 (m, 2H), 8.43 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50-7.29 (m, 6H), 6.23 (dd, J = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.40 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167.2, 162.9, 162.0, 148.8, 147.8, 137.3, 135.9, 135.6, 135.4, 135.1, 130.8, 128.5, 128.2, 118.0, 127.4, 123.3, 101.6, 97.5, 70.0, 10.5; MS (ES+) m/z 416.3 (M + 1).

### 10 EJEMPLO 1.9

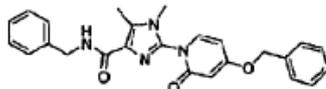
Síntesis de N-Bencil-2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-1,4-dimetil-1H-imidazol-5- carboxamida



15 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar ácido 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-1,4-dimetil-1H-imidazol-5-carboxílico en lugar de ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxílico para reaccionar con bencilamina, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 62% de rendimiento: pf 232-233 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43-7.29 (m, 10H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.17 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 7.7, 2.5 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.3, 163.3, 160.9, 141.5, 138.0, 137.8, 136.8, 134.7, 128.84, 128.8, 128.6, 127.7, 127.7, 127.6, 123.5, 102.8, 97.8, 70.6, 43.6, 32.7, 15.2; MS (ES+) m/z 429.3 (M + 1).

### 20 EJEMPLO 1.10

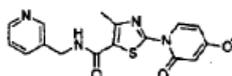
Síntesis de N-Bencil-2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-1,5-dimetil-1H-Imidazol-4- carboxamida [No cubierto por la Fórmula (I)]



25 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar ácido 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-1,5-dimetil-1H-imidazol-4-carboxílico en lugar de ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxílico para reaccionar con bencilamina, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 76% de rendimiento: pf 190-191 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43-7.29(m, 10H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 7.7, 2.5 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.04(s, 2H), 4.56 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.63 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.3, 163.4, 163.1, 138.6, 138.4, 137.1, 134.7, 133.5, 129.1, 128.8, 128.7, 128.5, 127.8, 127.7, 127.2, 102.7, 97.8, 70.6, 42.7, 30.6, 10.0; MS (ES+) m/z 429.3 (M + 1).

### 30 EJEMPLO 1.11

Síntesis de 2-(4-Metoxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5- carboxamida

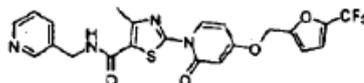


35 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar ácido 2-(4-metoxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico en lugar de ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxílico para reaccionar con piridin-3-ilmetanamina, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 58% de rendimiento: pf 200-202 °C (diclorometano/metanol); <sup>1</sup>H RMN (300

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.60-8.59 (m, 1H), 8.52-8.51 (m, 1H), 7.51-7.68 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 6.30 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.67 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) S 168.4, 162.4, 162.1, 153.6, 152.6, 149.2, 149.0, 135.7, 133.7, 131.4, 123.6, 121.8, 103.9, 96.2, 56.0, 41.4, 17.3; MS (ES+) m/z 357.2 (M + 1).

## 5 EJEMPLO 1.12

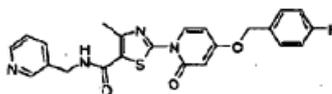
Síntesis de 4-Metil-2-(2-oxo-4-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metoxi) piridin-1 (2H)-il)-N-(piridin-3-ilmetil) tiazol-5-caroxanida



10 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-((5-(trifluorometil) furan-2-il)metoxi) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxílico en lugar de ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxílico para reaccionar con piridin-3-ilmetanamina, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 90% de rendimiento: pf 240-242 °C (diclorometano/metanol); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz; 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 6.81-6.79 (m, 1H), 6.57-6.56 (m, 1H), 6.38 (br s, 1H), 6.25-6.18 (m, 1H), 6.05 (br s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.61 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5 166.6, 1623, 161.7, 153.4, 152.5, 150.5, 149.3, 149.1, 135.6, 133.6, 131.8, 123.6, 122.1, 112.4, 111.7, 103.7, 97.1, 62.1, 41.5, 17.3; MS (ES+) m/z 491.3 (M + 1).

## EJEMPLO 1.13

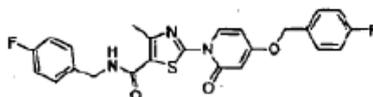
Síntesis de 2-(4- (4-Fluorobenciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5- carboxamida



20 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar ácido 2-(4- (4-fluorobenciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxílico para reaccionar con piridin-3-ilmetanamina, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 52% de rendimiento: pf 231-233 °C (diclorometano/metanol); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.83 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 1H), 7.22 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.41-6.35 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.13 (s, 2H) 4.40 (d, J = 4.2 Hz, 2H). 2.53 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167.4, 164.1, 162.0, 161.6, 160.9, 154.0, 150.6, 149.3, 148.5, 135.6, 132.1, 131.0. 130.9, 123.9, 116.0, 115.7, 104.4, 97.5, 70.1, 42.2, 17.5; MS (ES+) m/z 451.3 (M + 1).

## 30 Ejemplo 1.14

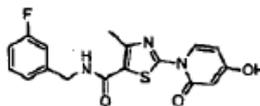
Síntesis de N-(4-Fluorobencil)-2-(4- (4-fluorobenciloxi)-2-oxopiridia-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida



35 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar ácido 2-(4- (4-fluorobenciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxílico para reaccionar con (4-fluorofenilo)metanamina, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 34% de rendimiento: pf 249-251 °C (hexanos/acetato de etilo); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.78 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.25-7.08 (m, 4H), 6.37 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.35 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167.4, 164.1, 163.2, 161.9, 160.9, 153.9, 150.4, 136.1, 132.1, 131.0, 130.9, 129.8, 123.6, 116.0, 115.7, 104.3, 97.5, 70.1, 42.4, 17.5; MS (ES+) m/z 468.3 (M + 1).

**EJEMPLO 1.15**

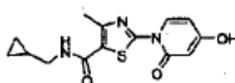
Síntesis de N-(3-Fluorobencil)-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida



- 5 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo I, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar ácido 2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxílico para reaccionar con (3-fluorofenilo)metanamina, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 44% de rendimiento: pf 250-252 °C (acetato de etilo hexanos); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.50 (br s, 1H), 8.78 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 8.0 Hz 1H), 7.39-7.30 (m, 1H), 7.13-7.00 (m, 3H), 6.26 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167.9, 164.2, 162.1, 161.6, 154.2, 142.9, 142.8, 132.6, 130.7, 123.7, 123.4, 114.5, 114.1, 104.4, 98.0, 42.6, 17.5; MS (ES+) m/z: 360.2 (M+1).
- 10

**EJEMPLO 1.16**

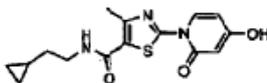
Síntesis de N-(Ciclopropilmetil)-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida



- 15 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar ácido 2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxílico para reaccionar con ciclopropilmetanamina, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 76% de rendimiento: pf 240-242 °C (acetato de etilo hexanos); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.56 (br s, 1H), 8.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.26 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.05-0.92 (m, 1H), 0.43-0.36 (m, 2H), 0.20-0.15 (m, 2H); <sup>13</sup>C RMN (75MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167.9, 161.8, 161.6, 153.9, 149.7, 132.6, 124.0, 104.3, 98.0, 43.9, 17.4, 11.4, 3.7; MS (ES+) m/z: 306.2 (M + 1).
- 20

**EJEMPLO 1.17**

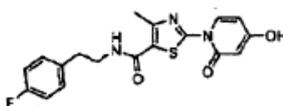
Síntesis de N-(2-Ciclopropiletil)-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida



- 25 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar ácido 2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxílico para reaccionar con 2-ciclopropiletanamina, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 64% de rendimiento: pf 234-236 °C (acetato de etilo/hexanos); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.47 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 8.0, 2.6 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.26-3.20 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.40-1.34 (m, 2H), 0.76-0.59 (m, 1H), 0.39-0.33 (m, 2H), 0.03-0.01 (m, 2H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167.8, 161.8, 161.6, 153.9, 149.4, 132.6, 124.2, 104.3, 98.0, 39.9, 34.4, 17.4, 9.0, 4.6; MS (ES+) m/z 320.2 (M + 1).
- 30

**EJEMPLO 1.18**

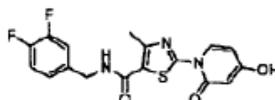
- 35 Síntesis de N-(4-Fluorofenil)-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida



5 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar ácido 2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxílico para reaccionar con 2-(4-fluorofenilo)etanamina, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 69% de rendimiento: pf 225-227 °C (acetato de etilo/hexanos); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.47 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.25 (dd, J = 8.0, 2.6 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.42-3.35 (m, 2H). 2.78 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167.8, 161.9, 181.6, 159.6, 154.1, 149.6, 136.0, 132.6, 130.9, 124.0, 115.5, 104.3, 98.0, 41.2, 34.5, 17.3; MS (ES+) m/z 374.2 (M + 1).

**EJEMPLO 1.19**

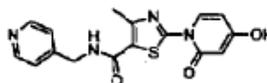
10 Síntesis de N-(3,4-Difluorobencil)-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida



15 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar ácido 2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxílico para reaccionar con (3,4-difluorofenilo)metanamina, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 88% de rendimiento: pf 294-296 °C (acetato de etilo/hexanos); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.50 (br s, 1H), 8.77 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40-7.28 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.26 (dd, J = 8.0, 2.6 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.8 Hz 2H), 2.53 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167.9, 162.1, 161.6, 154.2, 150.5, 137.7, 132.6, 124.5, 123.3, 117.8, 117.6, 116.8, 116.6, 104.4, 98.0, 42.2, 17.5; MS (ES+) m/z 378.2 (M + 1).

**EJEMPLO 1.20**

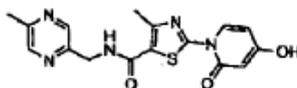
20 Síntesis de 2-(4-Hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(piridin-4-ilmetil)tiazol-5- carboxamida



25 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar ácido 2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-carboxílico para reaccionar con piridin-4-ilmetanamina, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 46% de rendimiento: pf 275-278 °C (diclorometano/metanol); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.59 (br s, 1H), 8.88-8.78 (m, 1H), 8.58 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.47-8.44 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.27-6.22 (m, 1H), 5.85-5.30 (m, 1H), 4.44-4.30 (m, 2H), 2.56 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167.9, 162.2, 161.6, 154.2, 150.6, 149.9, 148.8, 132.6, 123.2, 122.6, 104.4, 98.0, 42.2, 17.5; MS (ES+) m/z 343.2 (M + 1).

**EJEMPLO 1.21**

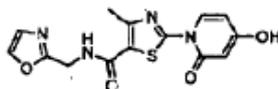
30 Síntesis de 2-(4-Hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-((5-metilpirazin-2-il)metil)tiazol-5- carboxamida



35 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar ácido 2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxílico para reaccionar con (5-metilpirazin-2-il)metanamina, los compuestos del título se obtiene como un sólido incoloro en 14% de rendimiento: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.49 (s, 1H), 8.80 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.8 Hz 1H), 8.44 (s, 2H), 6.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.47 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); MS (ES+) m/z 358.1 (M + 1).

**EJEMPLO 1.22**

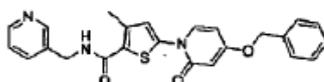
40 Síntesis de 2-(4-Hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(oxazol-2-ilmetil)tiazol-5- carboxamida



5 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar ácido 2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxílico para reaccionar con oxazol-2-ilmetanamina, los compuestos del título se obtienen como un sólido incoloro en 25% de rendimiento H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.51 (s, 1H), 8.84 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.26 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H); MS (ES+) m/z 333.2 (M + 1).

### EJEMPLO 1.23

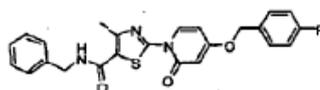
Síntesis o 5-(4- (Benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metil-N-(piridio-3-ilmetil)tiófeno-2- carboxamida



10 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar ácido 5-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiéfeno-2-carboxílico en lugar de ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxílico para reaccionar con 3-(aminometil) piridina, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 39% de rendimiento: pf 165-167 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43-7.27 (m, 6H), 6.85 (s, 1H) 6.30 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 7.8, 2.7 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.61 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 166.2, 162.6, 160.9, 138.8, 137.5, 135.4, 135.0, 128.5, 128.2, 128.0, 126.9, 120.5, 102.6, 97.3, 70.0, 15.5; MS (ES+) m/z 432.2 (M + 1).

### EJEMPLO 1.24

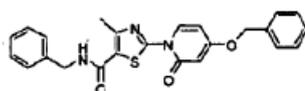
20 Síntesis de N-Bencil-2-(4- (4-fluorobenciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida



25 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-(4- (trifluorometil) benciloxi) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxílico en lugar de ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxílico para reaccionar con bencilamina, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 8% de rendimiento: pf 243-245 °C: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.7 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59-7.06 (m, 9H), 6.23-6.05 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 4.60 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.8, 167.2, 162.3, 162.2, 153.5, 152.1, 137.7, 131.7, 130.4, 129.9, 129.7, 128.9, 127.9, 127.7, 122.4, 116.0, 115.7, 104.0, 97.4, 70.1, 44.1, 17.3; MS (ES+) m/z 450.3 (M + 1).

### EJEMPLO 2

30 Síntesis de N-Bencil-2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida

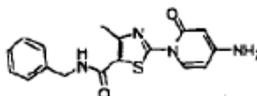


35 A una solución de ácido 4-metil-2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxílico (0.10 g, 0.29 mmol) y 4-metilmorfolina (0.032 mL, 0.19 mmol) en diclorometano anhidro (6 mL) se agrega isobutilclorofornato (0.044 mL, 0.34 mmol) en forma de gotas a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se enfría a 0 °C y se agrega bencilamina (0.032 mL, 0.29 mmol) en forma de gotas. La agitación a temperatura ambiente se continúa durante 18 horas, luego la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (30 mL) y se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL) y solución salina (10 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se tritura con una mezcla de acetato de etilo/diclorometano 1/1 (10 mL) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.055 g, 44%):

pf 219-220 °C (acetato de etilo/diclorometano);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.47-7.15 (m, 10H), 6.22 (dd,  $J = 8.1, 2.6$  Hz, 1H), 6.14 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 6.05 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.58 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 2.58 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.4, 162.3, 162.0, 153.5, 152.2, 137.8, 134.6, 131.6, 128.9, 128.8, 127.9, 127.8, 127.7, 122.4, 104.1, 97.4, 70.8, 44.1, 17.3; (ES+)  $m/z$  432.2 (M + 1).

### 5 EJEMPLO 3

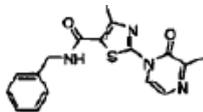
Síntesis de 2-(4-Amino-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-bencil-4-metiltiazol-5- carboxamida



10 A una solución desgasificada de N-bencil-2-bromo-4-metiltiazol-5- carboxamida (1.58 g, 5.00 mmol), 4-aminopiridin-2 (1H)-ona (0.72 g, 6.50 mmol), carbonato de potasio (2.00 g, 14.40 mmol) y 8-hidroxiquinolina (0.08 g, 0.50 mmol) en dimetil sulfóxido (30 mL) se agrega yoduro de cobre (I) (0.10 g, 0.50 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 75-80 °C durante 16 horas, luego se enfría a temperatura ambiente. Se agrega agua (300 mL) a la mezcla y el producto crudo se precipita y se recolecta mediante filtración. El producto crudo se somete a cromatografía de columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.84 g, 49%): pf 171-172 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.68 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 8.40 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.32-7.19 (m, 5H), 6.80 (s, 2H), 6.07 (dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 5.38 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.37 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 2.50 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  162.2, 160.8, 157.7, 154.6, 150.0, 140.0, 131.5, 128.7, 127.7, 127.1, 122.9, 103.4, 90.5, 43.0, 17.5; MS (ES+)  $m/z$  341.2 (M + 1)

### EJEMPLO 3.1

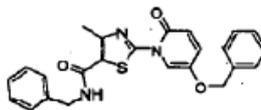
20 Síntesis de N-Bencil-4-metil-2-(3-metil-2-oxopirazin-1 (2H)-il)tiamle-5- carboxamida [No cubierto por la Fórmula (I)]



25 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 3, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 3-metilpirazin-2(1H)-ona en lugar de 4-aminopiridin-2(1H)-ona para reaccionar con N-bencil-2-bromo-4-metiltiazol-5- carboxamida, el compuesto del título se obtiene como un sólido blanco en 5% de rendimiento: pf 186-187 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.44 (s, 1H), 7.45-7.25 (m, 6H), 6.12 (s, 1H), 4.59 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.55 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.5, 159.2, 153.4, 152.4, 152.0, 137.5, 128.8, 127.9, 127.8, 124.5, 123.5, 119.3, 44.2, 20.3, 17.3; MS (ES+)  $m/z$  341.2 (M + 1).

### EJEMPLO 3.2

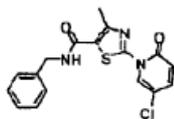
Síntesis de N-Bencil-2-(5-(benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida



30 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 3, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 5-(benciloxi) piridin-2 (1H)-ona en lugar de 4-aminopiridin-2(1H)-ona para reaccionar con N-bencil-2-bromo-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco en 32% de rendimiento: pf 166-167 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.36 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.48-7.22 (m, 11H), 6.6 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 6.45 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.56 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 2.70 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.2, 138.7, 133.3, 132.1, 143.3, 137.8, 136.1, 135.5, 128.7, 128.6, 127.9, 127.8, 127.6, 121.7, 112.0, 71.3, 44.0, 17.3; MS (ES+)  $m/z$  432.2 (M + 1).

### EJEMPLO 3.3

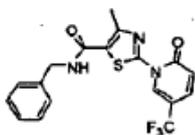
Síntesis de N-Bencil-2-(5-cloro-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida



5 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 3, haciendo solo variaciones cuando se requiere utilizar 5-cloro-2-hidroxipiridina en lugar de 4-aminopiridin-2(1H)-ona para reaccionar con N-bencil-2-bromo-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco en 39% de rendimiento: pf 173-174 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 6 H), 6.61 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.55 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.9, 158.8, 152.4, 152.0, 41.0, 3 .7, 128.7, 128.5, 127.8, 127.6, 123.8, 121.9, 115.5, 44.1, 17.2; MS (ES+) m/z 360.1 (M + 1), 362.1 (M + 1).

### EJEMPLO 3.4

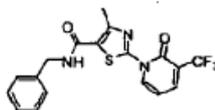
Síntesis de N-Bencil-4-metil-2-(2-oxo-5-(trifluorometil) piridin-1 (2H)-il)tiaole-5- carboxamida



10 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 3, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 2-hidroxi-5-(trifluorometil) piridina en lugar de 4-aminopiridin-2(1H)-ona para reaccionar con N-bencil-2-bromo-4-metiltiazol-5-oarboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco en 60% de rendimiento: pf 148-149 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.19 (br s, 1H), 7.53 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.37-7.25 (m, 5H), 6.78 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.27 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.7, 159.6, 152.4, 151.9, 137.6, 135.2, 131.1, 128.8, 127.9, 124.6, 124.5, 122.1, 121.1, 111.8, 44.2, 172; MS (ES+) m/z 394.2 (M + 1).

### EJEMPLO 3.5

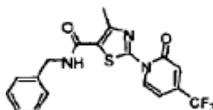
Síntesis de N-Bencil-4-metil-2-(2-oxo-3-(trifluorometil) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida



20 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 3, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 2-hidroxi-3-(trifluorometil) piridina en lugar de 4-aminopiridin-2(1H)-ona para reaccionar con N-bencil-2-bromo-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco en 37% de rendimiento: pf 203-204 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 5H), 6.53 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.57 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.7, 156.6, 152.2, 152.1, 139.3, 139.2, 137.4, 135.1, 128.9, 128.8, 127.8, 123.8, 121.9, 106.0, 44.2, 17.2; MS (ES+) m/z 394.2 (M + 1).

### EJEMPLO 3.6

Síntesis de N-Bencil-4-metil-2-(2-oxo-4-(trifluorometil) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida

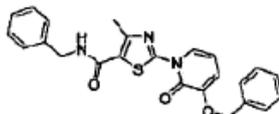


30 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 3, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 2-hidroxi-4-(trifluorometil) piridina en lugar de 4-aminopiridin-2(1H)-ona para reaccionar con N-bencil-2-bromo-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco en 9% de

rendimiento: pf 197-199 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39-7.25 (m, 5H), 7.00 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 6.57-6.54 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.59 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.7, 159.3, 152.4, 141.0, 137.5, 133.1, 128.8, 127.9, 127.8, 124.1, 119.1, 103.0, 44.2, 17.3; MS (ES+) m/z 394.2 (M + 1).

### EJEMPLO 3.7

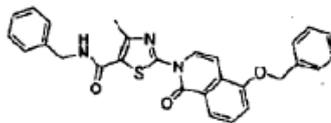
5 Síntesis de N-Bencil-2-(3-(benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida



10 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 3, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 3-(benciloxi) piridin-2-ol en lugar de 4-aminopiridin-2(1H)-ona para reaccionar con N-bencil-2-bromo-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco en 7% de rendimiento: pf 198-201 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.45 (dd, J = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 7.46-7.29 (m, 10H), 6.73 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.32 (t, J = 6.0 Hz 1H), 6.13 (br, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  187.9, 162.1, 152.1, 148.9, 137.7, 135.5, 128.8, 128.7, 128.3, 127.8, 127.7, 127.3, 122.9, 114.8, 106.7, 106.7, 96.8, 71.1, 44.1, 17.3; MS (ES+) m/z 432.2 (M + 1).

### EJEMPLO 3.8

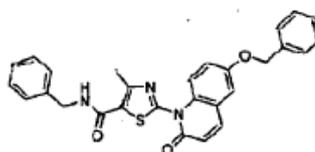
15 Síntesis de N-Bencil-2-(5-(bencilory)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida



20 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 3, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 5-(benciloxi)isoquinolin-1 (2H)-ona en lugar de 4-aminopiridin-2(1H)-ona para reaccionar con N-bencil-2-bromo-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco en 2% de rendimiento: pf 225-226 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.77 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.41-7.25 (m, 11H), 7.10-7.08 (m, 2H), 6.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.57 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  162.0, 159.6, 153.5, 151.3, 136.7, 135.0, 128.3, 127.2, 126.8, 126.7, 126.6, 126.4, 125.6, 125.4, 125.3, 125.2, 124.2, 115.5, 114.3, 99.9, 41.7, 31.1, 14.1; MS (ES+) m/z 482.3 (M + 1).

### EJEMPLO 3.9

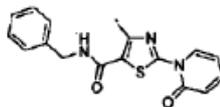
25 Síntesis de N-Bencil-2-(6-benciloxi)-2-oxoquinolin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida



30 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 3, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 6-(benciloxi)quinolin-1 (1H)-ona en lugar de 4-aminopiridin-2(1H)-ona para reaccionar con N-bencil-2-bromo-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco en 3% de rendimiento: pf 213-216 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.85 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.41-7.23 (m, 11H), 7.11 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.57 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  161.4, 159.7, 154.4, 151.9, 139.6, 138.8, 137.9, 135.8, 132.1, 129.9, 129.2, 128.3, 128.2, 127.2, 126.8, 121.9, 119.9, 119.7, 116.1, 111.4, 42.8, 34.5, 16.8; MS (ES+) m/z 482.3 (M + 1).

### EJEMPLO 3.10

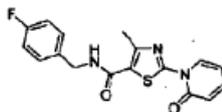
35 Síntesis de N-Bencil-4-metil-2-(2-oxopiridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida



5 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 3, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar piridin-2(1H)ona en lugar de 4-aminopiridin-2(1H)-ona para reaccionar con N-bencil-2-bromo-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 48% de rendimiento: pf 180-182 °C (hexano/acetato de etilo); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.83 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.37-7.18 (m, 5H), 6.14 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.60-6.55 (m, 1H), 4.39 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.9, 162.0, 161.6, 154.1, 150.2, 139.9, 132.6, 128.7, 127.7, 127.2, 123.6, 104.4, 98.0, 43.1, 17.5; (ES+) m/z 326.1 (M + 1).

### EJEMPLO 3.11

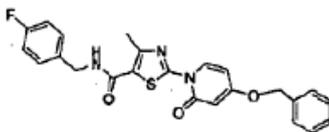
10 Síntesis de N-(4-Fluorobencil)-4-metil-1-(2-oxopiridin-1 (2H)-il)thiazol-5- carboxamida



15 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 3, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar piridin-2(1H)-ona en lugar de 4-aminopiridin-2(1H)-ona para reaccionar con 2-bromo-N-(4-fluorobencil)-4-metiltiazol-5- carboxamida en lugar de N-bencil-2-bromo-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 45% de rendimiento: pf 170-172 °C (hexano/acetato de etilo); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.80-8.77 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.03 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.06 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.9, 162.1, 160.6, 153.2, 152.5, 139.9, 133.5, 131.2, 129.6, 129.5, 122.9, 121.3, 115.8, 115.5, 107.8, 43.4, 17.3; (ES+) m/z 344.2 (M + 1).

20 **EJEMPLO 3.12**

Síntesis de 2-(4-(Benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-(4-fluorobencil)-4-metiltiazol-5- carboxamida

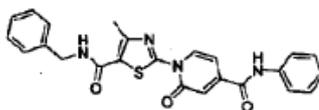


25 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 3, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 4-(benciloxi)piridin-2 (1H)-ona en lugar de 4-aminopiridin-2(1H)-ona para reaccionar con 2-bromo-N-(4-fluorobencil)-4-metiltiazol-5- carboxamida en lugar de N-bencil-2-bromo-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 92% de rendimiento: pf 223-225 °C (hexano/acetato de etilo); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.67 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 5H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.01 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.23 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 6.1 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.54 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.4, 163.9, 162.1, 160.6, 153.5, 152.3, 134.5, 133.6, 131.5, 129.6, 128.8, 128.7, 127.7, 122.1, 115.8, 104.1, 91.3, 70.8, 43.3, 17.3; (ES+) m/z 450.2 (M + 1).

30

### EJEMPLO 3.13

Síntesis de N-Bencil-4-metil-2-(2-oxo-4-(fenilcarbamoyl)piridin-1 (2H)-il)thiazol-5- carboxamida

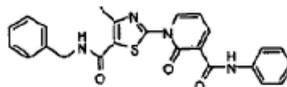


35 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 3, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 2-hidroxi-N-fenilisonicotinamida en lugar de 4-aminopiridin-2(1H)-ona para reaccionar con N-bencil-

5 2-bromo-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 20% de rendimiento: pf 243-245 °C (hexano/acetato de etilo); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.53 (s, 1H), 8.88 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 7.6 Hz 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36-7.19 (m, 8H), 7.10 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.6. 1.8 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 163.0, 161.7, 160.2, 153.5, 150.7, 139.8, 132.0, 129.1, 128.7, 127.7, 127.2, 124.7, 124.6, 123.6, 121.0, 119.5, 107.0, 106.1, 43.2, 17.5; (ES+) m/z 445.1 (M + 1).

### EJEMPLO 3.14

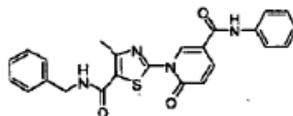
Síntesis de N-Bencil-4-metil-2-(2-oxo-3-(fenilcarbamoil) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida



10 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 3, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 2-oxo-N-fenil-1,2-dihidropiridina-3- carboxamida en lugar de 4-aminopiridin-2(1H)-ona para  
 15 reaccionar con N-bencil-2-bromo-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 15% de rendimiento: pf 225-227 °C (hexano/acetato de etilo); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.14 (s, 1H), 8.64-8.55 (m, 2H), 8.18 (dd, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.58-7.47 (m, 5H), 7.32-7.26 (m, 4H), 7.24-7.17 (m, 1H), 6.75-6.70 (m, 1H), 4.37 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 162.0, 161.8, 156.0, 151.4, 146.0, 145.7, 140.2, 140.0, 129.7, 129.5, 128.7, 127.6, 127.2, 127.2, 120.1, 118.4, 107.8, 43.1, 17.4; (ES+) m/z 445.1 (M + 1).

### EJEMPLO 3.15

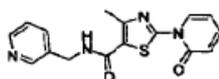
Síntesis de N-Bencil-4-metil-2-(2-oxo-5-(fenilcarbamoil) piridin-1 (2H)-il)tiazoic-5- carboxamida



20 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 3, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 6-oxo-N-fenil-1,6-dihidropiridina-3- carboxamida en lugar de 4-aminopiridin-2(1H)-ona para  
 25 reaccionar con N-bencil-2-bromo-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 31% de rendimiento: pf 223-225 °C (hexano/acetato de etilo); <sup>1</sup>H -RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.39 (s, 1H), 9.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.99 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 6H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.86 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 162.4, 161.6, 160.1, 153.5, 150.5, 139.7, 139.3, 139.1, 134.0, 129.1, 128.7, 127.7, 127.3, 125.3, 124.4, 121.0, 120.2, 116.2, 43.2, 17.5; (ES+) m/z 445.1 (M + 1).

### EJEMPLO 3.16

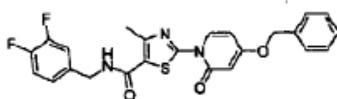
30 Síntesis de 4-Metil-2-(2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5- carboxamida



35 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 3, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar piridin-2(1H)-ona en lugar de 4-aminopiridin-2(1H)-ona para reaccionar con 2-bromo-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 21% de rendimiento: pf 218-220 °C (acetato de etilo/hexanos); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 8.56-8.43 (m, 2H), 7.71 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.38 (br s, 1H), 6.74 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.60-6.55 (m, 1H), 4.42 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSD-d<sub>6</sub>) δ 161.9, 160.2, 153.8, 150.8, 149.3, 148.4, 141.4, 135.5, 131.5, 124.2, 120.9, 108.7, 41.0, 17.5; MS (ES+) m/z 327.2 (M + 1).

### EJEMPLO 3.17

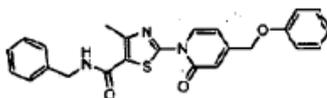
Síntesis de 2-(4- (Benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-(3,4-difluorobencil)-4-metiltiazol-5- carboxamida



5 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 3, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 4-(benciloxi) piridin-2 (1H)-ona en lugar de 4-aminopiridin-2(1H)-ona para reaccionar con 2-bromo-N-(3,4-difluorobencil)-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 85% de rendimiento: pf 225-227 °C (acetato de etilo/hexanos); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 5H), 7.17-7.05 (m, 3H), 6.35-6.19 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 2.67 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.4, 162.3, 162.0, 153.5, 152.6, 152.1, 151.5, 148.8, 135.0, 134.5, 131.5, 128.8, 127.7, 123.7, 121.8, 117.6, 116.9, 104.1, 97.3, 70.8, 42.9, 17.3; MS (ES+) m/z 468.3 (M + 1).

### 10 EJEMPLO 3.18

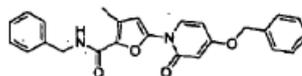
Síntesis de N-Bencil-4-metil-2-(2-oxo-4-(fenoximetil) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida



15 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 3, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 4-(benciloxi) piridin-2 (1H)-ona en lugar de 4-aminopiridin-2(1H)-ona para reaccionar con N-bencil-2-bromo-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 12% de rendimiento: pf 175-177°C (metanol); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 7H), 7.01-6.91 (m, 3H), 6.83-6.82 (m, 1H), 6.48 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.10 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.59 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.70 (m, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.0, 160.3, 157.7, 153.2, 152.3, 150.8, 137.6, 131.2, 129.7, 128.8, 127.9, 127.7, 123.1, 121.7, 117.2, 114.7, 106.3, 67.3, 44.1, 17.3; MS (ES+) m/z 432.3 (M + 1).

### 20 EJEMPLO 3.19

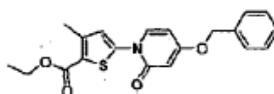
Síntesis de N-Bencil-5-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metilfuran-2- carboxamida



25 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 3, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 4-(benciloxi) piridin-2 (1H)-ona en lugar de 4-aminopiridin-2(1H)-ona para reaccionar con N-bencil-5-bromo-3-metilfuran-2- carboxamida en lugar de N-bencil-2-bromo-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 22% de rendimiento: pf 191-192 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.92 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49-7.20 (m, 10 H), 6.78 (s, 1H), 6.25 (dd, J = 7.9, 2.7 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.43 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 166.4, 160.7, 158.3, 143.7, 139.6, 137.1, 135.4, 134.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.2, 126.7, 105.6, 101.8, 97.6, 69.9, 41.5, 11.0; MS (ES+) m/z 415.3 (M + 1).

### EJEMPLO 3.20

Síntesis de Etil 5-(4-Benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2-carboxilato

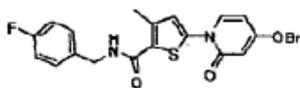


35 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 3, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 4-(benciloxi) piridin-2 (1H)-ona en lugar de 4-aminopiridin-2(1H)-ona para reaccionar con etil 3-bromo-3-metiltiofeno-2-carboxilato en lugar de N-bencil-2-bromo-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del

título como un sólido incoloro en 26% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 6.13 (dd,  $J = 7.8, 2.7$  Hz, 1H), 6.07 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.32 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.36 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H); MS (ES+)  $m/z$  370.2 (M + 1).

### EJEMPLO 3.21

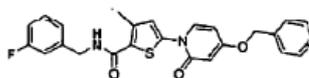
5 Síntesis de 5-(4-(Benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(4-fluorobencil)-3-metiltiofeno-2-carboxamida



10 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 3, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 4-(benciloxi) piridin-2(1H)-ona en lugar de 4-aminopiridin-2(1H)-ona para reaccionar con 5-bromo-N-(4-fluorobencil)-3-metiltiofeno-2-carboxamida en lugar de N-bencil-2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 28% de rendimiento: pf 175-177 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 5H), 7.31 (dd,  $J = 8.5, 5.6$  Hz, 2H), 7.02 (dd,  $J = 8.5, 8.5$  Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.20 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 6.14 (dd,  $J = 7.8, 2.4$  Hz, 1H), 6.05 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.54 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 2.53 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.8, 162.9, 162.2, 139.8, 139.7, 134.7, 134.4, 133.8 (JC-F -3.3 Hz), 129.5 (JC-F -8.1 Hz), 128.8, 127.8, 126.8, 121.9, 115.6 (JC-F = 21.4 Hz), 103.4, 98.1, 70.6, 43.2, 15.9; MS (ES+)  $m/z$  449.3 (M + 1).

### EJEMPLO 3.22

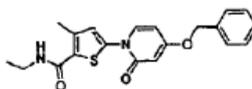
Síntesis de 5-(4-(Benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(3-fluorobencil)-3-metiltiofeno-2-carboxamida



20 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 3, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 4-(benciloxi) piridin-2(1H)-ona en lugar de 4-aminopiridin-2(1H)-ona para reaccionar con 5-bromo-N-(3-fluorobencil)-3-metiltiofeno-2-carboxamida en lugar de N-bencil-2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 45% de rendimiento: pf 140-141 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.43-7.27 (m, 6H), 7.11 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.00-6.92 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.29 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 6.14 (dd,  $J = 7.8, 2.7$  Hz, 1H), 6.05 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.58 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 2.54 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.8, 164.6, 163.0, 163.0 (d, JC-F = 246.6 Hz), 162.2, 161.3, 140.7 (d, JC-F = 7.0 Hz), 139.9, 139.7, 134.7, 134.4, 130.2 (d, JC-F = 8.2 Hz), 128.8, 128.7, 127.8, 126.7, 123.2 (d, JC-F = 2.9 Hz), 121.9, 114.6 (d, JC-F = 15.2 Hz), 114.3 (d, JC-F = 14.4 Hz), 103.4, 98.1, 70.6, 43.3, 15.9; MS (ES+)  $m/z$  449.3 (M + 1).

### EJEMPLO 3.23

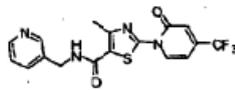
30 Síntesis de 5-(4-(Benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-etil-3-metiltiofeno-2-carboxamida



35 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 3, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 4-(benciloxi) piridin-2(1H)-ona en lugar de 4-aminopiridin-2(1H)-ona para reaccionar con 5-bromo-N-etil-3-metiltiofeno-2-carboxamida en lugar de N-bencil-2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo claro en 45% de rendimiento: pf 158-160 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 5H), 6.82 (s, 1H), 6.13 (dd,  $J = 7.8, 2.7$  Hz, 1H), 6.06 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 5.84 (br s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.49-3.38 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.22 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.8, 162.9, 162.3, 139.4, 139.0, 134.8, 134.7, 128.8, 128.6, 127.7, 127.5, 122.2, 103.2, 98.2, 70.6, 34.8, 15.8, 14.9; MS (ES+)  $m/z$  369.3 (M + 1).

40 **EJEMPLO 3.24**

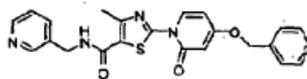
Síntesis de 4-Metil-2-(2-oxo-4-(trifluorometil) piridin-1 (2H)-il)-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5- carboxamida



5 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 3, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 4-(benciloxi) piridin-2 (1H)-ona en lugar de 4-aminopiridin-2(1H)-ona para reaccionar con 2-bromo-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5- carboxamida en lugar de N-bencil-2-bromo-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 52% de rendimiento: pf 172-173 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.12-6.54, (m, 3H), 4.92 (br s, 2H), 2.69 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.1, 159.3, 152.7, 152.6, 141.5, 141.0, 133.1, 127.1, 123.7, 119.9, 119.1, 119.0, 103.1, 44.2, 17.4; MS(ES+) m/z 395.2 (M + 1).

### 10 EJEMPLO 3.25

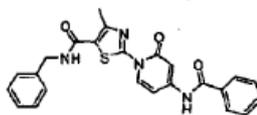
Síntesis o 2-(4- (Benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5- carboxamida



15 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 3, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 4-(benciloxi) piridin-2 (1H)-ona en lugar de 4-aminopiridin-2(1H)-ona para reaccionar con 2-bromo-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5- carboxamida en lugar de N-bencil-2-bromo-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 47% de rendimiento: pf 208-209°C; <sup>1</sup>H -RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.86 (br s, 1H), 8.68-8.60 (m, 1H), 7.81-7.72 (m, 1H), 7.51-7.33 (m, 7H), 6.35-6.48 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.51 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167.0, 161.5, 161.1, 153.5, 150.1, 135.2, 131.6, 128.5, 128.3, 128.0, 122.9, 103.9, 97.0, 703, 17,0; MS (ES+) m/z: 433.3 (M + 1).

### 20 EJEMPLO 4

Síntesis de 2-(4-Benzamido-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-bencil-4-metiltiazol-5- carboxamida

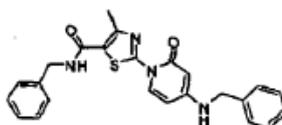


25 A una mezcla de 2-(4-amino-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-bencil-4-metiltiazol-5- carboxamida (0.17 g, 0.50 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0.01 g) en piridina (10 mL) se agrega cloruro benzoilo (0.07 ml, 0.60 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 horas, y se agrega agua (100 mL). El compuesto del título se precipita como un sólido que se recolecta mediante filtración y se lava con agua y t-butilmetil éter (0.17 g, 76%) pf 246-248 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.66 (s, 1H), 8.78 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.66-7.47 (m, 3H), 7.35-7.18 (m, 6H), 6.94 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167.4, 161.9, 161.0, 153.8, 150.3, 149.4, 139.8, 134.1, 132.9, 131.6, 129.0, 128.7, 128.4, 127.7, 127.2, 123.9, 104.2, 103.9, 43.1, 17.5; MS (ES+) m/z 445.3 (M + 1).

30

### EJEMPLO 5

Síntesis de N-bencil-2-(4- (bencilamino)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida

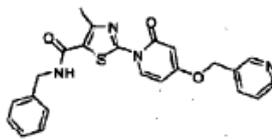


35 A una solución de 2-(4-amino-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-bencil-4-metiltiazol-5- carboxamida (0.30 g, 0.88 mmol) y ácido trifluoroacético (15 mL) en cloroformo (20 mL) se agrega benzaldehído (0.10 mL, 0.98 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 13 minutos a temperatura ambiente, luego se agrega trietilsilano (0.15 mL, 1.00

mmol). La mezcla de reacción se mantiene agitando durante 2 horas a temperatura ambiente, luego se agrega otra porción de benzaldehído (0.10 mL, 0.98 mmol) y trietilsilano (0.15 mL, 1.00 mmol). La mezcla de reacción se mantiene agitando durante otras 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se remueve in vacuo, y el residuo se lava con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, agua y t-butilmetil éter para proporcionar el compuesto del título (0.30 g, 79%): pf 253-255 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.68 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.44-7.21 (m, 10H), 6.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.36 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 162.1, 160.9, 155.9, 154.5, 150.2, 140.0, 138.3, 130.6, 128.9, 128.7, 127.7, 127.6, 127.1, 122.8, 103.6, 88.6, 46.0, 43.0, 17.5; MS (ES+) m/z 431.2 (M + 1).

#### EJEMPLO 6

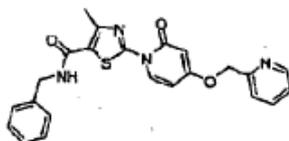
10 Síntesis de N-Bencil-4-metil-2-(2-oxo-4-(piridin-3-ilmetoxi) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida



15 A una solución de N-bencil-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida (0.10 g, 0.29 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL) se agrega hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 0.028 g, 0.70 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se agita durante 5 minutos y luego se agregan bromhidrato 3-(bromometil) piridina 10.096 g, 0.38 mmol) y yoduro tetra-n-butilamonio (0.005 g, 0.014 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de reacción se concentra in vacuo para producir un residuo sólido. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna se eluye con acetato de etilo/hexanos (50/50 a 100/0) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.018 g, 14% de rendimiento): pf 214-216 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.81-8.61 (m, 4H), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.33-7.19 (m, 5H), 6.42-6.39 (m, 1H), 6.28 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.39 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167.3, 161.9, 161.6, 153.9, 150.3, 149.1, 148.7, 139.9, 137.8, 132.3, 128.8, 127.7, 127.2, 124.7, 123.8, 104.3, 97.7, 68.3, 17.5; MS (ES+) m/z 433.2 (M + 1).

#### EJEMPLO 6.1

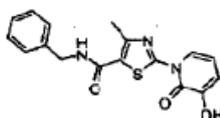
Síntesis de N-Bencil-4-metil-2-(2-oxo-4-(piridin-2-ilmetoxi) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida



25 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 6, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar bromhidrato 2-(bromometil) piridina en lugar de bromhidrato 3-(bromometil) piridina para reaccionar con N-bencil-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco en 11% de rendimiento: pf 202-205 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ 8.69 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.28-7.17 (m, 5H), 6.36-6.32 (m, 1H), 6.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.56 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ 170.1, 165.7, 164.9, 156.7, 156.3, 154.0, 150.6, 141.9, 140.9, 134.7, 131.1, 130.0, 129.8, 126.8, 126.0, 125.5, 106.6, 100.1, 72.6, 46.2, 19.4; MS (ES+) m/z 433.3 (M + 1).

#### EJEMPLO 7

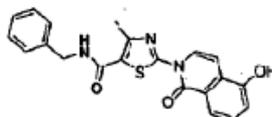
35 Síntesis de N-Bencil-2-(3-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida



Una mezcla de N-bencil-2-(3-(benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida (0.14 g, 0.32 mmol) y 20 % en peso paladio sobre carbono activado (0.10 g) en metanol (50 mL) se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna seguido por recristalización a partir de metanol (10 mL) para proporcionar el compuesto del título (0.027 g, 8%): pf 225-228 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42-7.26 (m, 3H), 6.20-6.10 (m, 1H), 5.87-5.83 (m, 1H), 4.36 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H); MS (ES+) m/z 342.2 (M + 1).

### EJEMPLO 7.1

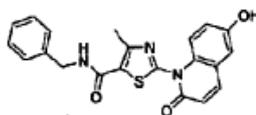
Síntesis de N-Bencil-2-(5-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida



10 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 7, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar N-bencil-2-(5-(benciloxi)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida en lugar de N-bencil-2-(3-(benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco en 18% de rendimiento: pf 218-221 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.74 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.35-7.23 (m, 6H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.97 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.57 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 162.1, 159.6, 153.5, 151.3, 136.7, 134.9, 128.3, 126.7, 126.6, 125.6, 125.4, 125.3, 125.3, 124.2, 115.5, 114.2, 99.8, 41.7, 14.1; MS (ES+) m/z 392.3 (M + 1).

### EJEMPLO 7.2

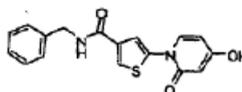
Síntesis de N-Bencil-2-(6-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida



20 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 7, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar N-bencil-2-(6-(benciloxi)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida en lugar de N-bencil-2-(3-(benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco en 18% de rendimiento: pf 225-228 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.34-7.22 (m, 6H), 7.10-7.06 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.58 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 161.3, 159.7, 154.5, 151.9, 139.6, 138.9, 132.1, 129.9, 128.3, 127.2, 126.9, 121.9, 119.9, 119.7, 116.1, 111.4, 42.8, 16.8; MS (ES+) m/z 392.2 (M + 1).

### EJEMPLO 7.3

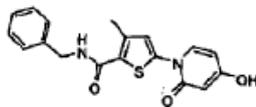
Síntesis de N-Bencil-5-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)tiofeno-3- carboxamida



30 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 7, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar N-bencil-5-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)tiofeno-3- carboxamida en lugar de N-bencil-2-(3-(benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco en 10% de rendimiento: pf 150 °C (dec.); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.83 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37-7.20 (m, 5H), 6.00 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.45 (d, J = 5.8 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 327.2 (M + 1).

### EJEMPLO 7.4

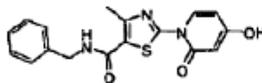
Síntesis de N-Bencil-5-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida



5 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 7, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar N-bencil-5-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-metiltiofeno-2-carboxamida en lugar de N-bencil-2-(3-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco en 87% de rendimiento: pf 98 °C (dec.); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.54 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37-7.22 (m, 5H), 7.20 (s, 1H), 6.12 (dd, J = 7.8, 2.5 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 166.8, 162.5, 161.1, 139.7, 139.1, 137.1, 135.4, 128.2, 127.1, 126.6, 120.1, 102.8, 97.8, 42.5, 15.6; MS (ES+) m/z 341.1 (M + 1).

#### EJEMPLO 7.5

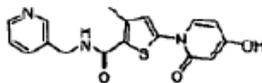
10 Síntesis de N-Bencil-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida



15 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 7, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar N-bencil-2-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida en lugar de N-bencil-2-(3-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 89% de rendimiento: pf 240-243 °C (metanol); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.51 (br s, 1H), 8.76 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39-7.16 (m, 5H), 6.26 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167.9, 162.0, 161.6, 154.1, 150.2, 139.9, 132.6, 128.7, 127.7, 127.2, 123.6, 104.4, 98.0, 43.1, 175; MS (ES+) m/z 342.2 (M + 1).

#### EJEMPLO 7.6

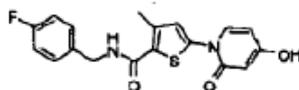
20 Síntesis de 5-(4-Hidroxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiofeno-2-carboxamida



25 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 7, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 5-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiofeno-2-carboxamida en lugar de N-bencil-2-(3-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido blancuzco en 14% de rendimiento: pf 110 °C (dec.); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.56 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.20 (dd, J = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 2.47 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 169.8, 165.7, 164.8, 149.5, 148.8, 141.9, 140.5, 137.73, 131.7, 128.9, 125.3, 125.3, 124.0, 104.8, 99.4, 42.0, 15.9; MS (ES+) m/z 342.2 (M + 1).

#### EJEMPLO 7.7

30 Síntesis de N-(4-Fluorobencil)-5-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-metiltiofeno-2-carboxamida

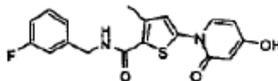


35 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 7, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 5-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(4-fluorobencil)-3-metiltiofeno-2-carboxamida en lugar de N-bencil-2-(3-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido blancuzco en 76% de rendimiento: pf 95 °C (dec); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.22 (br s, 1H), 8.53 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.21-7.11 (m, 3H), 6.13 (dd, J = 7.9, 2.6 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 166.5, 162.5, 161.0, 161.0 (d,

JC-F = 242.0 Hz), 139.1, 137.2, 135.9 (d, JC-F = 2.9 Hz), 135.5, 129.1 (d, JC-F = 8.1 Hz), 127.1, 120.2, 114.9 (d, JC-F = 21.3 Hz). 102.6, 97.9, 41.8, 15.5; MS (ES+) m/z 359:2 (M + 1).

### EJEMPLO 7.8

Síntesis de N-(3-Fluorobencil)-5-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida



5

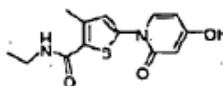
Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 7, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 5-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-(3-fluorobencil)-3-metiltiofeno-2- carboxamida en lugar de N-bencil-2-(3-(benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 76% de rendimiento: pf 140-142 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.24 (br s, 1H), 8.56 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.18-7.02 (m, 3H), 6.13 (dd, J = 7.9, 2.6 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 166.5, 162.6, 162.1 (d, JC-F = 241.5 Hz), 161.0, 142.7 (d, JC-F = 7.0 Hz), 139.2, 137.3, 135.4, 130.1 (d, JC-F = 8.3 Hz), 126.9, 123.1 (d, JC-F = 2.6 Hz), 120.2, 113.8 (d, JC-F = 21.5 Hz), 113.4 (d, JC-F = 20.9 Hz), 102.6, 97.9, 421, 15.5; MS (ES+) m/z 359.2 (M + 1).

10

15

### EJEMPLO 7.9

Síntesis de N-Etil-5-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida



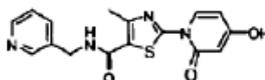
Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 7, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 5-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-etil-3-metiltiofeno-2- carboxamida en lugar de N-bencil-2-(3-(benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido blancuzco en 80% de rendimiento: pf 183-184 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.8 (br s, 1H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.12 (dd, J = 7.9, 2.6 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.27-3.16 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 166.5, 162.2, 161.0, 138.9, 136.4, 135.6, 127.8, 120.2, 102.5, 97.9, 33.9, 15.4, 14.8; MS (ES+) m/z 279.2 (M + 1).

20

25

### EJEMPLO 7.10

Síntesis de 2-(4-Hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5- carboxamida



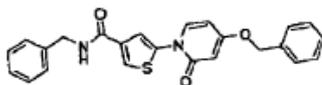
Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 7, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5- carboxamida en lugar de N-bencil-2-(3-(benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como sólido amarillento en 34% de rendimiento: pf 238-240 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.78 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.53 (br s, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.35 (br s, 1H), 6.22 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 168.9, 162.2, 161.7, 154.4, 150.5, 132.4, 123.2, 105.2, 97.7, 40.9, 17.6; MS (ES+) m/z: 343.2 (M + 1).

30

35

### EJEMPLO 8

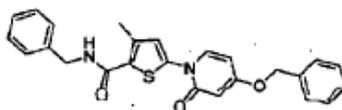
Síntesis de N-Bencil-5-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)tiófeno-3- carboxamida



5 Una mezcla de N-bencil-5-bromotiofeno-3- carboxamida (0.57 g, 1.91 mmol), 4-(benciloxi) piridin-2(1H)-ona (0.42 g, 2.10 mmol), yoduro de cobre (I) (0.055 g, 0.29 mmol), 8-hidroxiquinolina (0.042 g, 0.29 mmol) y carbonato de potasio (0.40 g, 2.87 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se agita a 130°C durante 17 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se le permite enfriar a temperatura ambiente, y luego se diluye con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lava con agua (2 x 25 mL), se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. El filtrado se concentra in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna que eluye con 10-80% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.14 g, 18%): pf 162-163 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.55 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.49-7.20 (m, 10H), 6.26 (dd, J = 7.8, 2.7 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 417.2 (M + 1).

### EJEMPLO 8.1

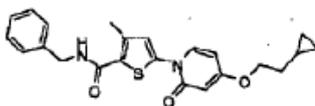
Síntesis de N-Bencil-5-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida



15 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 8, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar N-bencil-5-bromo-3-metiltiofeno-2- carboxamida en lugar de N-bencil-5-bromotiofeno-3- carboxamida para reaccionar con 4-(benciloxi) piridin-2(1H)-ona, se obtiene el compuesto del título como sólido incoloro en 49% de rendimiento: pf 153-154 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43-7.27 (m, 10H), 6.84 (s, 1H), 6.20-6.11 (m, 2H), 6.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.59 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.4, 162.5, 161.9, 139.2, 137.6, 134.2, 128.43, 128.40, 128.3, 127.5, 127.4, 127.2, 126.7, 121.8, 102.9, 97.8, 703, 43.6, 15.6; MS (ES+) m/z 431.3 (M + 1).

### EJEMPLO 9

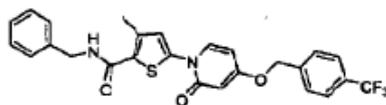
Síntesis de N-Bencil-5-(4- (2-ciclopropiletoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida



25 A una solución agitada de N-bencil-5-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida (0.20 g, 0.59 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL) a temperatura ambiente se agrega carbonato de potasio (0.082 g, 0.59 mmol), seguido por la adición de 2ciclopropiletil 4-metilbencenosulfonato (0.13 g, 0.59 mmol). La mezcla de reacción se agita a 70 °C durante 2 horas, y luego se le permite enfriar a temperatura ambiente y se divide en partes entre acetato de etilo (50 mL) y agua (25 mL). La capa orgánica se lava con solución salina (25 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. El filtrado se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con 40% acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (0.14 g, 58%): pf 134-136 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 5H), 6.83 (s, 1H), 6.18 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.06 (dd, J = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.72-1.64 (m, 2H), 0.89-0.73 (m, 1H), 0.55-0.45 (m, 2H), 0.15-0.08 (m, 2H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.2, 162.9, 162.3, 139.7, 139.6, 138.0, 134.3, 128.7, 127.8, 127.5, 126.9, 121.9, 103.4, 97.4, 68.8, 43.9, 33.6, 15.9, 7.6, 4.2; MS (ES+) m/z 409.3 (M + 1).

### EJEMPLO 9.1

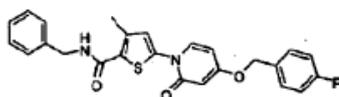
Síntesis de N-Bencil-3-metil-5-(2-oxo-4-(trifluorometil)benciloxi) piridin-1 (2H)-il)tiofen3-2- carboxamida



5 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 9, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 1-(bromometil)-4-(uifluometil) benceno en lugar de 2-ciclopropiletril 4-metilbencenosulfonato para reaccionar con N-bencil-5-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 42% de rendimiento: pf 225-227 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.56 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 82 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.37-7.20 (m, 6H), 6.32 (dd, J = 7.9, 2.8 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.41 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 166.0, 162.4, 160.9, 140.3, 139.6, 138.7, 137.2, 135.2, 128.2 (d, JC-F = 3.7 Hz), 127.4, 127.1, 126.6, 125.4 (d, JC-F = 3.8 Hz), 120.7, 102.4, 97.5, 69.0, 42.5, 15.5; MS (ES+) m/z 499.3 (M+1).

## 10 EJEMPLO 9.2

Síntesis de N-Bencil-5-(4- (4-fluorobenciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida

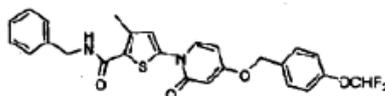


15 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 9, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 1-(bromometil)-4-fluorobenceno en lugar de 2-ciclopropiletilo 4-metilbencenosulfonato para reaccionar con N-bencil-5-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo pálido en 43% de rendimiento: pf 195-197 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.56 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.37-7.20 (m, 8H), 6.28 (dd, J = 7.9, 2.7 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 2.7 Hz 1H), 5.14 (s, 2H), 4.41 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 166.2, 162.4, 160.9, 139.6, 138.8, 137.2, 135.2, 135.1, 131.7 (d, JC-F = 3.0 Hz), 130.4 (d, JC-F = 8.4 Hz), 128.2, 127.3, 127.1, 126.6, 120.6, 115.3 (d, JC-F = 21.5 Hz); 102.5, 97.3, 69.3, 42.5, 15.5; MS (ES+) m/z 449.3 (M+1).

20

## EJEMPLO 9.3

Síntesis de N-Bencil-5-(4- (4-(difluorometoxi)-benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida

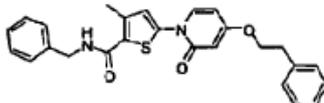


25 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 9, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 1-(bromometil)-4-(difluorometoxi) benceno en lugar de 2-ciclopropiletil 4-metilbencenosulfonato para reaccionar con N-bencil-5-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido rosado en 35% de rendimiento: pf 178-180 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.55 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H) 7.38-7.20 (m, 9H), 6.28 (dd, J = 7.9, 2.7 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.41 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 166.1, 162.4, 160.9, 150.8, 139.6, 138.8, 137.2, 135.1, 132.4, 129.9, 128.2, 127.3, 127.4, 127.1, 126.6, 120.6, 118.7, 116.2, 102.5, 97.3, 69.2, 42.5, 15.5; MS (ES+) m/z 497.3 (M+1).

30

## EJEMPLO 9.4

Síntesis de N-Bencil-3-metil-5-(2-oxo-4-fenetoxipiridin-1 (2H)-il)tiofeno-2- carboxamida



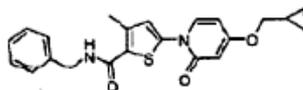
35

Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 9, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar fenetil 4-metilbencenosulfonato en lugar de 2-ciclopropiletil 4-metilbencenosulfonato para reaccionar

con N-bencil-5-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 59% de rendimiento: pf 159-160 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.55 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 11H), 6.18 (dd, J = 7.9, 2.6 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 166.3, 162.4, 161.0, 139.6, 138.8, 137.7, 137.1, 135.0, 128.8, 128.3, 128.2, 127.3, 127.1, 126.6, 126.3, 120.5, 102.4, 96.8, 68.8, 42.5, 34.2, 15.5; MS (ES+) m/z 445.3 (M + 1).

### EJEMPLO 9.5

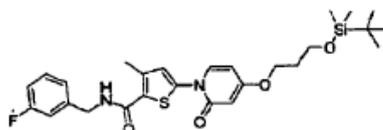
Síntesis de N-Bencil-5-(4- (ciclopropilmetoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 9, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar bromuro ciclopropilmetilo en lugar de 2-ciclopropiletil 4-metilbencenosulfonato para reaccionar con N-bencil-5-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 62% de rendimiento: pf 175-177 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 6H), 6.24 (dd, J = 8.0, 2.7 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.27-1.14 (m, 1H), 0.63-0.54 (m, 2H), 0.37-0.29 (m, 2H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 166.5, 162.4, 161.0, 139.6, 138.8, 137.2, 134.9, 128.2, 127.2, 127.1, 126.6, 120.4, 102.5, 96.6, 73.1, 42.3, 15.5, 9.5, 3.1; MS (E0S+) m/z 395.2 (M + 1).

### EJEMPLO 9.6

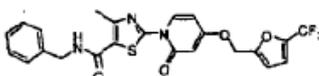
Síntesis de 5-(4- (3-(terc-Butildimetilsililoxi)propoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-(3-fluorobencil)-3-metiltiofeno-2- carboxamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 9, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar (3-bromopropoxi) (terc-butil)dimetilsilano en lugar de 2-ciclopropiletil 4-metilbencenosulfonato para reaccionar con N-(3-fluorobencil)-5-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un aceite viscoso amarillento en producción cuantitativa: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.19 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 7.8, 2.7 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); MS (ES+) m/z 531.5 (M + 1).

### EJEMPLO 9.7

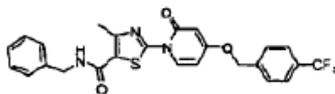
Síntesis de N-Bencil-4-metil-2-(2-oxo-4-((5-trifluorometil)furan-2-il)metoxi) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 9, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano en lugar de 2-ciclopropiletil 4-metilbencenosulfonato para reaccionar con N-bencil-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 16% de rendimiento: pf 214-216 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.71-8.68 (m, 1H), 7.38-7.26 (m, 5H), 6.81-6.79 (m, 1H), 6.57-6.56 (m, 1H), 6.22-6.06 (m, 3H), 5.00 (s, 2H), 4.59 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 166.8, 161.9, 161.5, 153.9, 152.6, 150.4, 139.9, 132.3, 128.8, 127.7, 127.2, 123.8, 114.6, 113.2, 107.5, 104.1, 97.6, 62.9, 62.4, 43.1, 17.5; MS (ES+) m/z 490.3 (M + 1).

**EJEMPLO 9.8**

Síntesis de N-Bencil-4-metil-2(2-oxo-4(4-(trifluorometil)benciloxi) piridin-1 (2H-il)tiazol-5- carboxamida

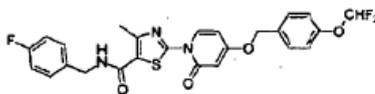


5 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 9, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 4-trifluorometilbromuro de bencilo en lugar de 2-ciclopropiletil 4-metilbencenosulfonato para reaccionar con N-bencil-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 21% de rendimiento: pf 278-280 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.78 (br s, 1H), 8.65-8.62 (m, 1H), 7.78-7.64 (m, 4H), 7.30-7.29 (m, 5H), 6.44-6.41 (m, 1H), 6.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.38 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167.3, 161.9, 161.6, 153.9, 150.4, 140.7, 139.9, 132.3, 128.8, 129.7, 127.7, 127.2, 126.4, 126.0, 125.9, 123.8, 104.3, 97.7, 69.8, 43.1, 17.5; MS (ES+) m/z 500.3 (M + 1).

Lo mismo como en el Ejemplo 1.24

**EJEMPLO 9.9**

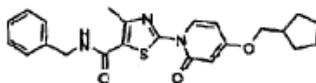
15 Síntesis de 2-(4- (4-(Difluorometoxi)benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H-il)-N-(4-fluorobencil)-4-metiltiazol-5- carboxamida



20 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 9, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar 4-(difluorometoxi)bromuro de bencilo en lugar de 2-ciclopropiletilo 4-metilbencenosulfonato para reaccionar con N-(4-fluorobencil)-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 25% de rendimiento: pf 242-244 °C (diclorometano/metanol). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.78 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 8.1, 3.0 Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.34-7.08 (m, 7H), 6.43-6.32 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167.4, 163.2, 161.9, 160.0, 151.4, 150.4, 136.1, 133.7, 132.7, 130.5, 129.8, 123.6, 120.1, 119.2, 116.7, 115.6, 113.3, 104.3, 97.5, 70.1, 44.6, 17.5; MS (ES+) m/z 516.4 (M + 1).

**EJEMPLO 9.10**

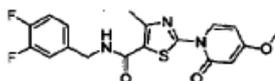
Síntesis de N-Bencil-2-(4- (ciclopentilmetoxi)-2-oxopiridin-1 (2H-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida



30 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 9, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar ciclopentilmetil 4-metilbencenosulfonato en lugar de 2-ciclopropiletil 4-metilbencenosulfonato para reaccionar con N-bencil-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como sólido incoloro en 57% de rendimiento: pf 196-198 °C (metanol); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40-7.25 (m, 5H), 6.16 (d, J = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 6.09-6.05 (m, 1H), 5.94 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H) 2.41-2.27 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 4H), 1.66-1.58 (m, 4H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.9, 162.2, 162.1, 153.6, 152.2, 137.7, 131.3, 128.8, 127.9, 127.7, 122.1, 104.2, 96.6, 73.3, 44.1, 38.4, 29.3, 25.3, 17.3; MS (ES+) m/z 424.3 (M + 1).

**EJEMPLO 9.11**

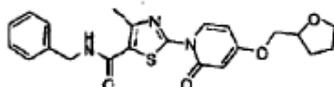
Síntesis de N-(3,4-Difluorobencil)-2-(4-metoxi-2-oxopiridin-1 (2H-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida



5 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 9, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar yodometano en lugar de 2-ciclopropiletil 4-metilbencenosulfonato para reaccionar con N-(3,4-difluorobencil)-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 66% de rendimiento: pf 183-185 °C (acetato de etilo/hexanos); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18-7.05 (m, 3H), 6.20-6.15 (m, 2H), 5.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.82 (m, 3H), 2.68 (m, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.4, 162.3, 162.1, 153.6, 152.7, 135.0, 131.4, 123.7, 121.8, 117.6, 117.4, 116.5, 116.7, 104.0, 96.2, 56.0, 43.0, 17.3; MS (ES+) m/z 392.2 (M + 1).

#### EJEMPLO 9.12

Síntesis de N-Bencil-4-metil-2-(2-oxo-4((tetrahidrofuran-2-il)metoxi) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida



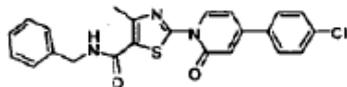
10

15 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 9, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar 2-(bromometil)tetrahidrofurano en lugar de 2-ciclopropiletil 4-metilbencenosulfonato para reaccionar con N-bencil-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 42% de rendimiento: pf 181-183 °C (acetato de etilo/hexanos); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.66-8.62 (m, 1H), 7.38-7.26 (m, 5H), 6.22-6.18 (m, 1H), 6.14-6.12 (m, 1H), 5.95-5.94 (m, 1H), 4.58-4.54 (m, 2H), 4.33-4.20 (m, 1H), 3.99-3.78 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.13-1.90 (m, 3H), 1.77-1.66 (m, 1H); MS (ES+) m/z 4263 (M + 1), 448.3 (M + 23).

15

#### EJEMPLO 10

Síntesis de N-Bencil-2-(4-(4-clorofenilo)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida



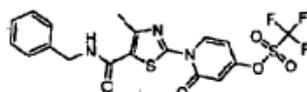
20

25 Se carga un matraz secado en horno con etil 1-(5-(bencilcarbamoil)-4-metiltiazol-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il trifluorometanosulfonato (0.10 g, 0.21 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (0.036 g, 0.23 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (0.012 g, 0.01 mmol), fosfato de potasio (0.067 g, 0.31 mmol) y bromuro de potasio (0.027 g, 0.23 mmol). La mezcla luego se purga con nitrógeno, seguido por la adición de dioxano anhidro (7 mL). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 16 horas, luego se agrega acetato de etilo (20 mL) y la mezcla se lava con cloruro de amonio saturado (10 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. El filtrado de concentra in vacuo. El residuo café se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con acetato de etilo/hexano (1/1) y luego se recrystaliza a partir de éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (0.090 g, 99%); pf 265-267 °C (otro); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.89 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.35-7.23 (m, 5H), 7.15 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 7.7, 2.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 161.8, 160.2, 153.6, 150.6, 150.0, 139.8, 135.7, 134.6, 131.7, 129.6, 129.3, 128.7, 127.7, 127.2, 124.5, 116.3, 107.5, 43.1, 17.5; MS (ES+) m/z 436.0 (M + 1).

25

30

35 **EJEMPLO 11** Síntesis de 1-(5-(Bencilcarbamoil)-4-metiltiazol-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il trifluorometanosulfonato



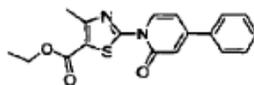
40

A una solución de N-bencil-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida (1.00 g, 2.92 mmol) en piridina anhidra (20 mL) se agrega anhídrido trifluorometanosulfónico a -75 °C. La mezcla se agita a -50 °C durante 20 minutos seguido por la adición de acetato de etilo (30 mL), y posteriormente se lava con agua (2 x 5 mL). La capa orgánica se separa y se concentra in vacuo. El residuo se somete a cromatografía de columna eluyendo con acetato de etilo/hexano (3/2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo en 58% de rendimiento (0.81 g): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40-7.26 (m, 5H), 6.69 (d, J = 2.6 Hz,

1H), 6.45 (dd, J = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H); MS (ES+) m/z 474.4 (M + 1).

### EJEMPLO 12

Síntesis de Etil 4-Metil-2-(2-oxo-fenilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxilato



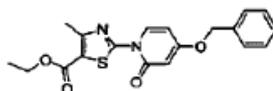
5

A una solución de etil 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxilato (0.50 g, 2.00 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 mL) se agrega 4-fenilpiridin-2-ol (0.31 g, 1.80 mmol), yoduro de cobre (I) (0.053 g, 0.28 mmol), 8-hidroxiquinolina (0.041 g, 0.28 mmol), y carbonato de potasio (0.39 g, 2.80 mmol). La mezcla se desgasifica y el matraz se llena con nitrógeno. La mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante 6 horas y luego se diluye con acetato de etilo (25 mL), se lava con hidróxido de amonio acuoso al 14% (2 x 7 mL) y solución salina (7 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra se concentra in vacuo para proporcionar un sólido amarillento (0.45 g, 66%): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.83-8.75 (m, 1H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 3H), 7.14-7.03 (m, 2H), 4.26 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 341.6 (M + 1).

10

### EJEMPLO 12.1

15 Síntesis de Etilo 2-(4- (Benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato

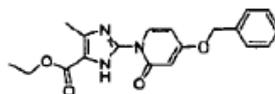


20

Si siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 12, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 4-(benciloxi) piridin-2 (1H)-ona en lugar de 4-fenilpiridin-2-ol para reaccionar con etil 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxilato, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo en 80% de rendimiento: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42-7.26 (m, 5H), 6.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 371.1 (M + 1).

### EJEMPLO 12.2

Síntesis de Etil 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato



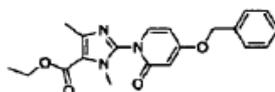
25

Si siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 12, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 4-(benciloxi) piridin-2 (1H)-ona en lugar de 4-fenilpiridin-2-ol para reaccionar con etil 2-bromo-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato en lugar de etil 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxilato a 130 °C durante 64 horas, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 26% de rendimiento: pf 135-136 °C; <sup>1</sup>H RMN (300. MNz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.01 (s, 1H), 8.60-8.50 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 5H), 6.21 (dd, J = 8.0, 2.6 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.44-4.29 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 3H), 1.44-1.34 (m, 3H); MS (ES+) m/z 354.2 (M + 1).

30

### EJEMPLO 12.3

Síntesis de Etil 2-(4- (Benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-1,4-dimetil-1H-imidazol-5-carboxilato



35

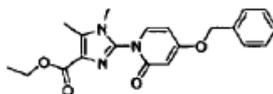
Si siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 12, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 4-(benciloxi) piridin-2 (1H)-ona en lugar de 4-fenilpiridin-2-ol para reaccionar con etil 2-bromo-1,4-

dimetil-1H-imidazol-5-carboxilato en lugar de etil 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxilato a 125 °C durante 64 horas, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 24% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44-7.36 (m, 5H), 7.22 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.09 (dd,  $J = 7.7, 2.5$  Hz, 1H) 5.98 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.35 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H); MS (ES+)  $m/z$  368.2 (M + 1).

#### 5 EJEMPLO 12.4

Síntesis de Etil 2-(4- (Benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-1,5-dimetil-1H-imidazol-4-carboxilato

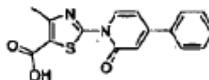
No cubierto por la Fórmula (I)



10 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 12, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 4-(benciloxi) piridin-2 (1H)-ona en lugar de 4-fenilpiridin-2-ol para reaccionar con etil 2-bromo-1,5-dimetil-1H-imidazol-4-carboxilato en lugar de etilo 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxilato a 125 °C durante 28 horas, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 30% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43-7.38 (m, 5H), 7.31 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.07 (dd,  $J = 7.7, 2.5$  Hz, 1H) 5.96 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.04 (s, 2H). 4.37 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H); MS (ES+)  $m/z$  368.3 (M + 1).

#### 15 EJEMPLO 13

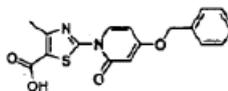
Síntesis de ácido 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxílico



20 A una solución de etil 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxilato (0.25 g, 0.74 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (4 mL) y agua (4 mL) se agrega hidróxido de litio (0.14 g, 3.68 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 50 °C durante 4 horas, luego se enfría a temperatura ambiente y se acidifica a pH 6 con ácido acético. El sólido obtenido se recolecta mediante filtración, se lava con agua y se seca en aire. Se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillento (0.20 g, 87%); US (ES+)  $m/z$  313.5 (M + 1).

#### EJEMPLO 13.1

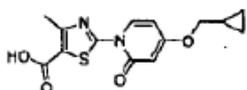
Síntesis de ácido 2-(4- (Benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol- carboxílico



25 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 13, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar etil 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato en lugar de etil 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxilato, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillento en 72% de rendimiento: MS (ES+)  $m/z$  343.2 (M + 1).

#### 30 EJEMPLO 13.2

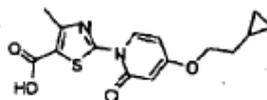
Síntesis de ácido 2-(4- (Ciclopropilmetoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxílico



Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 13, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar etil 2-(4- (ciclopropilmetoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato en lugar de etil 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxilato, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillento en 73% de rendimiento: MS (ES+) m/z 307.4 (M + 1).

5 **EJEMPLO 13.3**

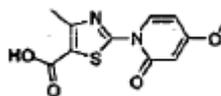
Síntesis de ácido 2-(4- (2-ciclopropiletoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico



10 Siguiendo el procedimiento como se describe en la Preparación 13, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar etil 2-(4- (2-ciclopropiletoxi)-2-oxopiridina-1 (2H)-il)-4-metiltiazolo-5-carboxilato en lugar de etil 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxilato, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillo pálido en 85% de rendimiento: MS (ES+) m/z 321.4 (M + 1).

**EJEMPLO 13.4**

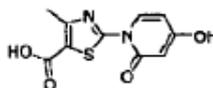
Síntesis de ácido 2-(4-metoxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico



15 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 13, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar etil 2-(4-metoxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato en lugar de etil 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxilato, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillento en 800% de rendimiento: MS (ES+) m/z 267.3 (M + 1).

**EJEMPLO 13.5**

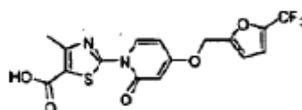
20 Síntesis de ácido 2-(4-Hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxílico



25 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 13, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar etil 2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato en lugar de etil 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1-(2H)-il)tiazol-5-carboxilato, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 92% de rendimiento: MS (ES+) m/z 253.2 (M+1).

**EJEMPLO 13.6**

Síntesis de ácido 4-Metil-2-(2-oxo-4-((5-(trifluorometil)-furan-2-il)metoxi) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxílico

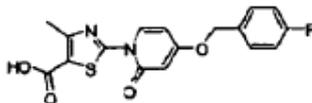


30 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 13, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar etil 4-metil-2-(2-oxo-4-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metoxi) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxilato en lugar de etil 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxilato, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 75% de rendimiento: pf 261-263 °C (water/acetone); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.24 (br s, 1H), 8.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.90 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.58 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 166.8, 164.0, 161.6, 155.8, 154.4, 152.6, 141.3, 132.1, 121.1, 117.6, 114.5, 113.1, 104.1, 97.6, 62.4, 17.4; MS (ES+) m/z 401.1 (M + 1).

35

**EJEMPLO 13.7**

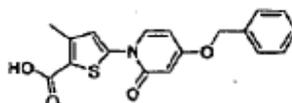
Síntesis de ácido 2-(4-(4-fluorobenciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico



5 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 13, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar etil 2-(4-(4-fluorobenciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato en el lugar de etil 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxilato, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 79% de rendimiento: pf >300 °C (agua/acetona); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.27-7.16 (m, 2H), 6.90 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 2.6 Hz 1H), 5.14 (s, 2H), 2.57 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 167.4, 164.1, 161.7, 160.9, 155.9, 154.4, 132.0, 131.9, 130.9, 120.8, 116.0, 115.7, 104.1, 97.5, 70.1, 17.4; MS (ES+) m/z 361.3 (M + 1).

**EJEMPLO 13.8**

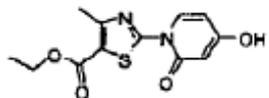
Síntesis de ácido 5-(4-(Benciloxi)-2-oxopiridina-1 (2H)-il)-3-metiltielfeno-2-carboxílico



15 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 13, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar etil 5-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltielfeno-2-carboxilato en lugar de etil 4-metil-2-(2-oxo-4-fenilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxilato, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 92% de rendimiento: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.82 (br, s, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50-7.32 (m, 6 H), 6.30 (dd, J = 8.0, 2.6 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.46 (s, 3H); MS (ES+) m/z 342.2 (M+1).

**EJEMPLO 14**

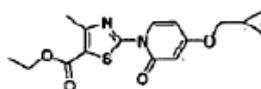
20 Síntesis de Etil 2-(4-Hidroxi-1-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato



25 Una mezcla de etil 2-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato (7.00 g, 18.0 mmol) y 20 % en peso paladio sobre carbono activado (3 g) en tetrahydrofurano anhidro (300 mL) se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla se filtra a través de Celita y el filtrado se concentra in vacuo. El residuo se recristaliza a partir de acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (14.00 g, 80%): pf 270-273 °C (acetato de etilo); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.57 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 1.1 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 168.0, 162.5, 161.7, 156.5, 155.3, 132.4, 119.0, 104.7, 97.9, 61.2, 17.6, 14.6; MS (ES+) m/z 281.0 (M + 1).

30 **EJEMPLO 15**

Síntesis de Etil 2-(4-(Ciclopropilmetoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato

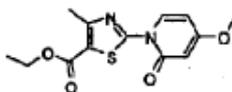


A una solución agitada de etil 2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato (1.00 g, 3.56 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) a 0°C se agrega hidruro de sodio (0.14 g, 5.70 mmol). La mezcla de

reacción se agita a 0°C durante 30 minutos, luego se agrega (bromometil)ciclopropano (0.58 g, 4.28 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se remueve en alto vacío y el residuo se diluye con diclorometano (30 mL), se lava con solución salina (25 mL), se seca sobre sulfato de sodio y se filtra. El filtrado se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna que eluye con acetato de etilo/hexano (1/1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (1.15 g, 97%): pf 180-183 °C (hexano/acetato de etilo); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63-8.65 (m, 1H), 6.19-6.16 (m, 1H), 5.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.31-1.19 (m, 1H), 0.70-0.64 (m, 2H), 0.38-0.33 (m, 2H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.6, 162.9, 162.2, 156.6, 155.6, 131.3, 119.6, 104.5, 96.7, 60.9, 17.3, 14.3, 9.8, 9.5, 3,3; MS (ES+) m/z 335.1 (M + 1).

## 10 EJEMPLO 15.1

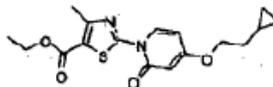
Síntesis de Etil 2-(4-Metoxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazole-5-carboxilato



15 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 15, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar yoduro de metilo en lugar de (bromometil)ciclopropano para reaccionar con etil 2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato, se obtiene el compuesto del título como un sólido amarillento en 54% de rendimiento: pf 163-165 °C (hexano/acetato de etilo); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.3, 162.9, 162.2, 156.6, 155.7, 131.3, 119.7, 103.8, 96.3, 60.9, 56.0, 17.3, 14.3; MS (ES+) m/z 295.2 (M + 1).

## 20 EJEMPLO 15.2

Síntesis de Etil 2-(4-(2-Ciclopropiletoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato

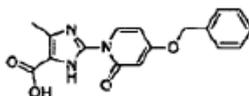


25 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 15, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar 2-ciclopropiletil-4-metilbencenosulfonato en lugar de (bromometil)ciclopropano para reaccionar con etil 2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 35% de rendimiento: pf 188-190 °C (hexano/acetato de etilo); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.67 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 6.17-6.13 (m, 1H), 6.00-5.99 (m, 1H), 4.35-4.27 (m, 2H), 4.04 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.68 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.35 (dt, J = 7.1, 13 Hz, 3H), 0.90-0.68 (m, 1H), 0.52-0.44 (m, 2H), 0.14-0.09 (m, 2H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.8, 162.9, 162.2, 156.6, 155.6, 131.3, 119.7, 104.1, 96.7, 69.1, 60.9, 33.6, 17.3, 14.3, 7.5, 4.2; MS (ES+) m/z 349.2 (M + 1).

30

## EJEMPLO 16

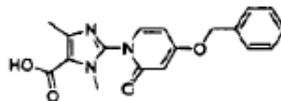
Síntesis de ácido 2-(4-(Benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico



35 Una suspensión de etil 2-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato (0.10 g, 0.28 mmol) en hidróxido de sodio acuoso al 1N (2 mL) se agita a 45 °C durante 16 h, y luego a 65 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfría a 0 °C luego se acidifica con ácido clorhídrico acuoso al 10% a pH ~ 2. El precipitado se filtra, se lava con agua, y luego con acetona en un frasco separado. El filtrado de acetona se concentra in vacuo y se vuelve a concentrar con metanol hasta secado (X 2). El residuo se combina con el sólido para proporcionar el compuesto del título (0.060 g, 65%): MS (ES-) m/z 324.2 (M - 1).

## 40 EJEMPLO 16.1

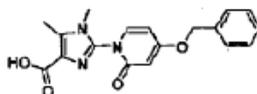
Síntesis de ácido 2-(4- (Benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-1,4-dimetil-1H-imidazol-5- carboxílico



- 5 Siguiendo el procedimiento se describe en el Ejemplo 16, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar etil 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-1,4-dimetil-1H-imidazol-5-carboxilato en lugar de etil 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1-(2H)-il)-4-metil-1H-imidazole-5-carboxilato, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 97% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.03 (br s, 1H), 7.54 (dd, J = 7.8, 1.4, Hz, 1H), 7.51-7.37 (m, 5H), 6.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H). 6.03 (s, 1H), 3.16 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); MS (ES+) m/z 340.2 (M + 1).

#### EJEMPLO 16.2

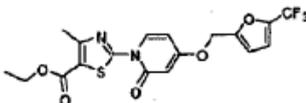
- 10 Síntesis de ácido 2-(4- (Benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-1,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-imidazol-4- carboxílico



- 15 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 16, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar etil 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-1,5-dimetil-1H-imidazol-4-carboxilato en lugar de etil 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 86% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_4$ )  $\delta$  12.24 (br s, 1H), 7.56-7.34 (m, 6H), 6.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.17 (s, J = 4.7 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 340.2 (M + 1).

#### EJEMPLO 17

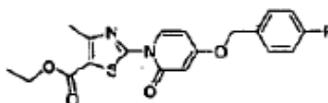
Síntesis de etil 4-Metil-2-(2-oxo-4-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metoxi) piridin-1-(2H)-il)tiazol-5-carboxilato



- 20 A una solución agitada de etil 2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato (1.00 g, 3.56 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) a 0 °C se agrega hidruro de sodio (0.15 g, 6.42 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos, seguido por la adición de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano (1.06 g, 4.63 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se remueve in vacuo y el residuo se diluye con diclorometano (250 mL), se lava con solución salina (100 mL), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se recristaliza en acetato de etilo y hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro en 68% de rendimiento (1.04 g): pf 196-198 °C (acetato de etilo/hexanos);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.72-8.70 (m, 1H), 6.80-6.79 (m, 1H), 6.37 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.21-6.17 (m, 1H), 6.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.32 (q, J 7.1 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.5, 162.8, 161.8, 156.3, 155.7, 150.6, 143.1, 131.8, 120.4, 119.9, 112.4, 111.7, 103.6, 97.2.
- 30 62.1. 61.0. 17.3. 14.3: MS (ES+) m/z 429.2 (M + 1).

#### EJEMPLO 17.1

Síntesis de Etil 2-(4- (4-Fluorobenciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato

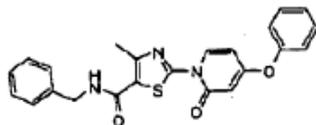


- 35 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 17, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar etil 1-(bromometil)-4-fluorobenceno en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano para reaccionar con etil 2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxilato, se obtiene el compuesto del título

como un sólido incoloro en 70% de rendimiento: pf 214-217 °C (acetato de etilo /hexanos);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.20 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.1, 164.5, 162.8, 161.2, 156.5, 155.6, 131.5, 130.4, 129.8, 119.8, 115.9, 103.9, 97.4, 70.1, 61.9, 17.3, 14.3; MS (ES+) m/z 389.2 (M + 1).

### EJEMPLO 18

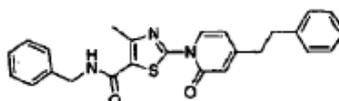
Síntesis de N-Bencil-4-metil-2-(2-oxo-4-fenoxipiridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida



A una solución de N-bencil-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida (0.20 g, 0.58 mmol) y 2-(trimetilsililo)fenil trifluorometanosulfonato (0.19 g, 0.64 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 mL) se agrega fluoruro de cesio (0.22 g, 1.46 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 60 °C durante 16 horas, seguido por la adición de acetato de etilo (30 mL). La mezcla se lava con cloruro de amonio saturado (10 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y el filtrado se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna se eluye con acetato de etilo/hexano (1/1) y se purifica adicionalmente mediante recristalización en éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro en 14% de rendimiento (0.032 g): pf 67-70 °C (éter);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45-7.25 (m, 8H), 7.11-7.08 (m, 2H), 6.35 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz 1H), 6.05 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.8, 162.1, 161.8, 153.3, 152.8, 152.1, 137.7, 132.2, 130.3, 128.8, 127.9, 127.7, 126.4, 122.5, 121.1, 103.4, 100.2, 44.1, 17.3; MS (ES+) m/z 418.2 (M + 1).

### EJEMPLO 19

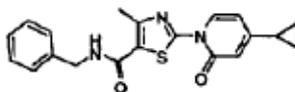
Síntesis de N-bencil-4-metil-2-(2-oxo-4-fenetilpiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxomida



A un tubo sellado secado en horno bajo atmósfera de nitrógeno se agrega 1-(5-(bencilcarbaunilo)-4-metiltiazol-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il trifluorometanosulfonato (0.20 g, 0.42 mmol), ácido fenetilborónico (0.069 g, 0.46 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0.068 g, 0.084 mmol) y carbonato de potasio (0.18 g, 1.26 mmol), seguido por la adición de tetrahidrofurano (10 mL) y agua (1 mL). La mezcla de reacción se calienta en reflujo durante 22 horas, y se enfría a temperatura ambiente. Se agrega acetato de etilo (20 mL) y la mezcla se lava con cloruro de amonio saturado (10 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. El filtrado se concentra in vacuo. El residuo café se purifica mediante cromatografía de columna se eluye con acetato de etilo/hexano (1/1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro en 33% de rendimiento (0.060 g): pf 149-150 °C (acetato de etilo/hexanos);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 7H), 7.21-7.14 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.25 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz 1H), 6.11 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.95-2.89 (m, 2H), 2.84-2.76 (m, 2H), 2.69 (z, 3H),  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.1, 160.5, 155.2, 153.3, 152.3, 140.0, 137.7, 130.2, 128.8, 128.6, 128.3, 127.9 127.7, 126.4, 122.8, 118.6, 109.7, 44.1, 37.0, 35.0, 17.3; MS (ES+) m/z 430.3 (M+ 1).

### EJEMPLO 19.1

Síntesis de N-Bencil-2-(4-ciclopropil-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida

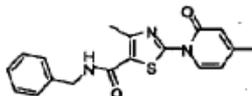


Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 19, haciendo solo variaciones cuando se requiera utilizar ácido ciclopropilborónico en lugar de ácido fenetilborónico para reaccionar con -(5-(benzilcarbamoil)-4-metiltiazol-2-il)-1-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il trifluorometanosulfonato, se obtiene el compuesto del título como un

sólido incoloro en 54% de rendimiento: pf 149-151 °C (acetato de etilo/hexanos); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39-7.25 (m, 5H), 6.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.10-6.05 (m, 2H), 4.58 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.14-1.07 (m, 2H), 0.86-0.81 (m, 2H); <sup>13</sup>C EP 2 029 572 B1 65 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.2, 160.3, 158.8, 153.4, 152.3, 137.7, 130.3, 128.8, 127.9, 127.6, 127.7, 114.7, 106.6, 44.1, 17.3, 15.4, 10.4; MS (ES+) m/z 366.1 (M + 1).

### EJEMPLO 20

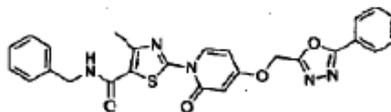
Síntesis de N-Bencil-4-metil-2-(4-metil-2-oxopiridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida



A un tubo sellado secado en horno bajo atmósfera de nitrógeno se agrega 1-(5-(bencilcarbamoyl)-4-metiltiazol-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il trifluorometanosulfonato (0.27 g, 0.36 mmol), trimetilboroxina (0.07 g, 0.62 mmol), tetrakis (trifenilfosfina)paladio(0) (0.13 g, 0.11 mmol) y carbonato de potasio (0.23 g, 1.69 mmol), seguido por la adición de dimetoxietano (10 mL) y agua (1 mL). La mezcla de reacción se calienta en reflujo durante 18 horas, se enfría a temperatura ambiente y se agrega acetato de etilo (30 mL). La mezcla se lava con cloruro de amonio saturado (10 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. El filtrado se concentra in vacuo. El residuo café se purifica mediante cromatografía de columna se eluye con acetato de etilo/hexano (4/1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro en 54% de rendimiento (0.13 g): pf 145-147 °C (acetato de etilo/hexanos); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37-7.25 (m, 5H), 6.50 (s, 1H), 6.27 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 6.12 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5.6 Hz 2H), 2.69 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.2, 160.4, 153.4, 152.2, 152.1, 137.7, 130.0, 128.8, 127.9, 127.7, 122.8, 119.1, 110.6, 44.1, 21.5, 17.3; MS (ES+) m/z 140.1 (M + 1).

### EJEMPLO 21

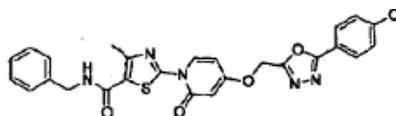
Síntesis de N-Bencil-4-metil-2-(2-oxo-4-((5-fenil-1,3,4-oxadiazol-3-il)metoxi) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxamida



A una solución de N-bencil-2-(d-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida (0.20 g, 0.58 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (8 mL) se agrega carbonato de cesio (0.32 g, 0.99 mmol) y la cantidad catalítica de yoduro n-tetrabutilamonio, seguido por la adición de 2-(clorometil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol (0.15 g, 0.76 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 80 °C durante 20 horas y se concentra in vacuo, seguido por la adición de diclorometano (100 mL). La mezcla se lava con agua (70 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. El disolvente se concentra in vacuo. El residuo se recristaliza en acetato de etilo y hexano. El sólido se recolecta mediante filtración y se lava con metanol y hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro en 38% de rendimiento (0.11 g): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.84 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04-8.01 (m, 2H), 7.69-7.57 (m, 3H), 7.37-7.29 (m, 4H), 7.27-7.21 (m, 1H), 6.50-6.43 (m, 2H), 5.64 (s, 2H), 4.42 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H); MS (ES+) m/z 500.2 (M + 1), 522.2 (M + 23).

### EJEMPLO 21.1

Síntesis de N-Bencil-2-(4- ((5-(4-clorofenilo)-1,3,4-oxadiazol-1-il)metoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida

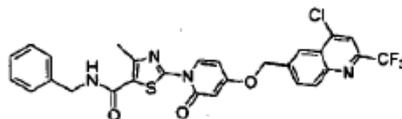


40 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 21, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar 2-(clorometil)-5-(4-clorofenilo)-1,3,4-oxadiazol en lugar de 2-(clorometil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol para

reaccionar con N-bencil-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 32% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.80 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.0 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.32-7.19 (m, 5H), 6.46-6.39 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 4.38 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H); MS (ES+) m/z 534.1 (M + 1).

## 5 EJEMPLO 21.2

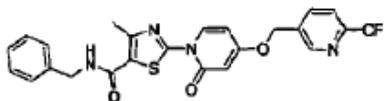
Síntesis de N-Bencil-2-(4- ((8-cloro-6-(trifluorometil)naftalen-2-il)metoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida



10 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 21, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar 6-(bromometil)-4-cloro-2-(trifluorometil)quinolina en lugar de 2-(clorometil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol para reaccionar con N-bencil-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 27% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.79 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.42-8.40 (m, 1H), 8.34-8.27 (m, 2H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.49 (dd, J = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.38 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H); MS (ES+) m/z 585.1 (M + 1).

## 15 EJEMPLO 21.3

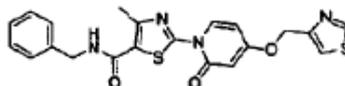
Síntesis de N-Bencil-4-metil-2-(2-oxo-4-((6-(trifluorometil) piridin-3-il)metoxi) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida



20 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 21. haciendo variación solo cuando se requiera utilizar 5-(clorometil)-2-(trifluorometil) piridina en lugar de 2-(clorometil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol para reaccionar con N-bencil-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 49% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.85 (s, 1H), 8.79 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.17-8.14 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38-7.17 (m, 5H), 6.43 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.38 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H); MS (ES+) m/z 501.2 (M + 1).

## 25 EJEMPLO 21.4

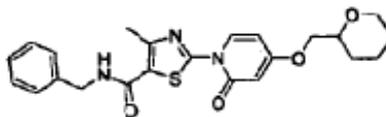
Síntesis de N-Bencil-4-metil-2-(2-oxo-4-(tiazol-4-ilmetoxi) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida



30 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 21, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar 4-(clorometil)tiazol en lugar de 2-(clorometil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol para reaccionar con N-bencil-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 29% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.12 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.79 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 4H), 7.25-7.17 (m, 1H), 6.38-6.32 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.38 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H); MS (ES+) m/z 439.1 (M + 1).

## 35 EJEMPLO 21.5

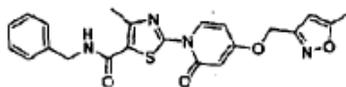
Síntesis de N-Bencil-4-metil-2-(2-oxo-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metoxi) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida



- 5 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 21, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar 2-(bromometil)etrahidro-2H-piran en lugar de 2-(clorometil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol para reaccionar con N-bencil-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 66% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.77 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 4H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.34 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.03-3.94 (m, 2H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.38-3.31 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.39-1.20 (m, 5H); MS (ES+) m/z 440.2 (M + 1).

#### EJEMPLO 21.6

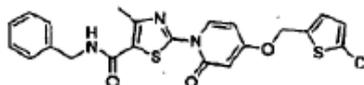
- 10 Síntesis de N-Bencil-4-metil-2-(4- ((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida



- 15 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 21, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar 3-(bromometil)-5-metilisoxazol en lugar de 2-(clorometil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol para reaccionar con N-bencil-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 47% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.79 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35-7.18 (m, 5H), 6.38-6.35 (m, 2H), 6.26 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.38 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); MS (ES+) m/z 437.2 (M + 1).

#### EJEMPLO 21.7

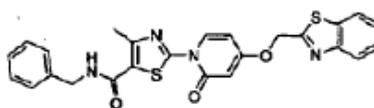
- Síntesis de N-Bencil-2-(4- ((5-clorotiofen-2-il)metoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida



- 20 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 21, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar 2-cloro-5-(clorometil) tiofeno en lugar de 2-(clorometil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol para reaccionar con N-bencil-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 40% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.78 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.60 (d J = 8.1 Hz, 1H), 7.30-7.18 (m, 5H), 7.15 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.38 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H); MS (ES+) m/z 471.9 (M + 1), 473.8 (M + 3).

#### EJEMPLO 21.8

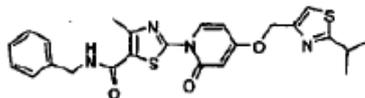
- Síntesis de 1-(4- (Benzo[d]tiazol-2-ilmetboxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-bencil-4-metiltiazol-5-carboxamida



- 30 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 21, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar 2-(bromometil)benzo [d]tiazol en lugar de 2-(clorometil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol para reaccionar con N-bencil-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 14% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.79 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.13-8.11 (m, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.55-7.42 (m, 2H), 7.34-7.18 (m, 5H), 6.48 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.38 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H); MS (ES+) m/z 489.1 (M + 1).

**EJEMPLO 21.9**

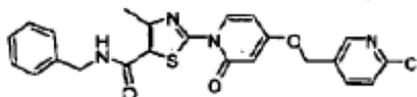
Síntesis de N-Bencil-2-(4- ((2-isopropiltiazol-4-il)metoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida



5 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 21, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar 4-(clorometil)-2-isopropiltiazol en lugar de 2-(clorometil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol para reaccionar con N-bencil-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 36% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 6.28-6.20 (m, 1H), 6.10-6.04 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.59 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.38-3.27 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.45-1.35 (m, 6H); MS (ES+) m/z 481.2 (M + 1).

10 **EJEMPLO 21.10**

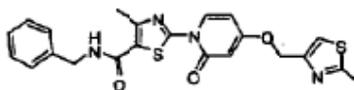
Síntesis de N-Bencil-2-(4- ((6-cloropiridin-3-il)metoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida



15 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 21, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar 2-cloro-5-(clorometil) piridina en lugar de 2-(clorometil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol para reaccionar con N-bencil-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 73% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.79 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.35-7.16 (m, 5H), 6.39 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.38 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H); MS (ES+) m/z 467.0 (M + 1).

**EJEMPLO 21.11**

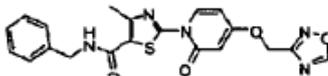
20 Síntesis de N-Bencil-4-metil-2-(4- ((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida



25 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 21, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar 4-(clorometil)-2-metiltiazol en lugar de 2-(clorometil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol para reaccionar con N-bencil-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 20% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 5H), 7.20 (s, 1H), 6.24 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.13-6.07 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.59 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.67 (s, 3H); MS (ES+) m/z 453.1 (M + 1).

**EJEMPLO 21.12**

Síntesis de 2-(4- ((1,2,4-Oxadiazol-3-il)metoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-bencil-4-metiltiazol-5- carboxamida

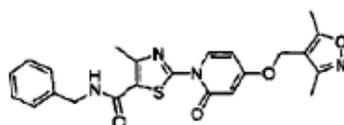


30 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 21, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar 3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol en lugar de 2-(clorometil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol para reaccionar con N-bencil-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido

incoloro en 20% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.81 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 8.66 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.36-7.17 (m, 6H), 6.42 (dd,  $J = 8.1$ , 2.8 Hz, 1H), 6.33 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.38 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.55 (s, 3H); MS (ES+)  $m/z$  424.1 ( $M + 1$ ).

### EJEMPLO 21.13

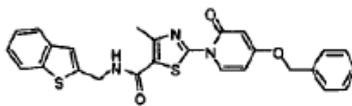
- 5 Síntesis de N-bencil-2-(4-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida



- 10 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 21, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar 4-(clorometil)-3,5-dimetilisoxazol en lugar de 2-(clorometil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol para reaccionar con N-bencil-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 10% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.69 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.41-7.26 (m, 5H), 6.16-6.06 (m, 3H), 4.76 (s, 2H), 4.59 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); MS (ES+)  $m/z$  451.1 ( $M + 1$ ).

### EJEMPLO 22

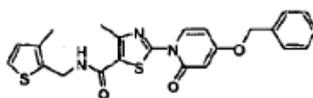
- 15 Síntesis de N-(Benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-2-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida



- 20 A una solución de ácido 2-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico (0.20 g, 0.58 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 mL) se agrega N,N-diisopropiletilamina (0.27 g, 2.10 mmol) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0.18 g, 0.93 mmol). La mezcla se agita durante 30 minutos, seguido por la adición de 1-hidroxibenzotriazol (0.11 g, 0.81 mmol) y benzo[b]tiofen-2-ilmetanamina (0.14 mL, 0.87 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se remueve in vacuo y el residuo se disuelve en diclorometano (50 mL), se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 5 mL) y solución salina (10 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se recrystaliza a partir de acetato de etilo y hexano. El sólido se recolecta mediante filtración y se lava con metanol y hexano. Se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 78% de rendimiento (0.22 g):  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.98 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 8.61 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.51-7.23 (m, 8H), 6.34 (dd,  $J = 8.1$ , 2.7 Hz, 1H), 6.23 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.65-4.63 (m, 2H), 2.56 (s, 3H); MS (ES+)  $m/z$  488.1 ( $M + 1$ ).

### EJEMPLO 22.1

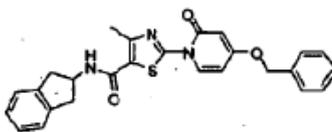
- 30 Síntesis de 2-(4-(Benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-((3-metiltiofen-2-il)metil)tiazol-5-carboxamida



- 35 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 22, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar (3-metiltiofen-2-il) metanamina en lugar de benzo[b]tiofen-2-ilmetanamina para reaccionar con ácido 2-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 52% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.81 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 8.60 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.45-7.30 (m, 5H), 7.24 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 6.38 (dd,  $J = 8.1$ , 2.7 Hz, 1H), 6.22 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.45-4.43 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); MS (ES+)  $m/z$  452.1 ( $M + 1$ ).

### EJEMPLO 22.2

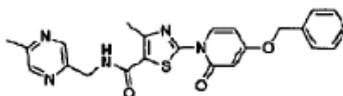
- Síntesis de 2-(4-(Benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida



5 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 22, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar 2,3-dihidro-1H-inden-2-amina en lugar de benzo[b]tiofen-2-ilmetanamina para reaccionar con ácido 2-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 27% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.50-7.31 (m, 5H), 7.20-7.09 (m, 4H), 6.38 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.66-4.58 (m, 1H), 3.24-3.11 (m, 2H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.52 (s, 3H); MS (ES+) m/z 458.2 (M + 1).

### EJEMPLO 22.3

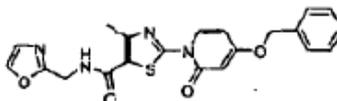
Síntesis de 2-(4- (Benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-d-metil-N-((5-metilpirazin-2-il)metil)tiazol-5- carboxamida



10 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 22, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar (5-metilpirazin-2-il) metanamina en lugar de benzo[b]tiofen-2-ilmetanamina para reaccionar con ácido 2-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 42% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.83 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.44 (s, 2H), 7.48-7.31 (m, 5H), 6.39 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.48 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.54 (m, 3H), 2.43 (s, 3H); MS (ES+) m/z 448.2 (M + 1).

### EJEMPLO 22.4

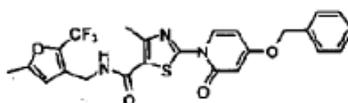
Síntesis de 2-(4- (Benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(oxazol-2-ilmetil)tiazol-5- carboxamida



20 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 22, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar oxazol-2-ilmetanamina en lugar de benzo[b]tiofen-2-ilmetanamina para reaccionar con ácido 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 62% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.87 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.45-7.30 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 6.39 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.49 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.54 (m, 3H); MS (ES+) m/z 423.2 (M + 1).

### EJEMPLO 22.5

Síntesis de 2-(4- (Benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-((5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-il)metil) tiazol-5- carboxamida

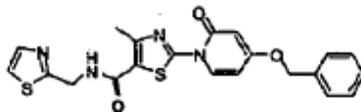


30 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 22, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar (5-metil-2-(trifluorometil) furan-3-il)metanamina en lugar de benzo[b]tiofen-2-ilmetanamina para reaccionar con ácido 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 28% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.75 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 8.1

Hz, 1H), 7.52-7.30 (m, 5H), 6.39 (dd, J=8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.30 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.53 (m, 3H), 2.26 (m, 3H); MS (ES+) m/z 504.2 (M + 1).

**EJEMPLO 22.6**

Síntesis de 2-(4- (Benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(tiazol-2-ilmetil)tiazol-5- carboxamida

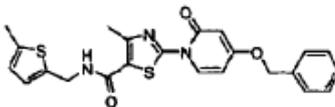


5

10 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 22, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar tiazol-2-ilmetanamina en lugar de benzo[b]tiefen-2-ilmetanamina para reaccionar con ácido 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 71% de rendimiento: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.11 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (d J = 3.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.45-7.33 (m, 5H), 6.39 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.66 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.56 (m, 3H); MS (ES+) m/z 439.1 (M + 1).

**EJEMPLO 22.7**

Síntesis de 2-(4- (Benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-((5-metiltiofen-2-il)metil)tiazol-5- carboxamida

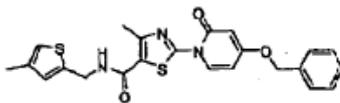


15 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 22, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar (5-metiltiofen-2-il) metanamina en lugar de benzo[b]tiefen-2-ilmetanamina para reaccionar con ácido 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 43% de rendimiento: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.82 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45-7.30 (m, 5H), 6.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.59-6.57 (m, 1H), 6.38 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.43 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); MS (ES+) m/z 452.1 (M + 1).

20

**EJEMPLO 22.8**

Síntesis de 2-(4- (Benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-((4-metiltiofen-2-il)metil)tiazol-5- carboxamida

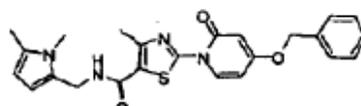


25 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 22, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar (4-metiltiofen-2-il) metanamina en lugar de benzo[b]tiefen-2-ilmetanamina para reaccionar con ácido 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 46% de rendimiento: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.83 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50-7.31 (m, 5H), 6.91 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.38 (dd, J = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.46 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), MS (ES+) m/z 452.2 (M + 1).

30

**EJEMPLO 22.9**

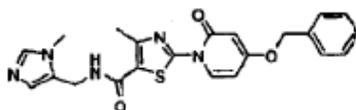
Síntesis de 2-(4- (Benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-((1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metil)-4-metiltiazol-5- carboxamida



5 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 22, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar (1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metanamina en lugar de benzo[b]tiofen-2-ilmetanamina para reaccionar con ácido 2-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 33% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.53 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.44-7.33 (m, 5H), 6.37 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.64-5.63 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.32 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); MS (ES+) m/z 449.2 (M + 1).

#### EJEMPLO 21.10

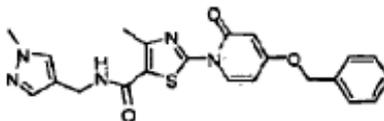
Síntesis de 2-(4-(Benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metil-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)tiazol-5-carboxamida



10 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 22, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar (1-metil-1H-imidazol-5-il)metanamina en lugar de benzo[b]tiofen-2-ilmetanamina para reaccionar con ácido 2-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 52% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.65-8.58 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.44-7.30 (m, 5H), 6.78 (s, 1H), 6.38 (dd, J = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.36 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.52 (s, 3H); MS (ES+) m/z 436.2 (M + 1).

#### EJEMPLO 21.11

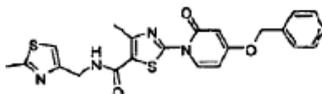
Síntesis de 2-(4-(Benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metil-N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)tiazol-5-carboxamida



20 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 22, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar (1-metil-1H-pirazol-4-il)metanamina en lugar de benzo[b]tiofen-2-ilmetanamina para reaccionar con ácido 2-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 8% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.31 (br s, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.50-7.30 (m, 5H), 6.30 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.52 (s, 3H); MS (ES+) m/z 436.1 (M + 1).

#### EJEMPLO 22.12

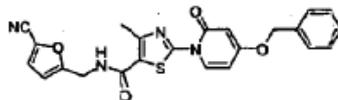
Síntesis de 2-(4-(Benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metil-N-((2-metiltiazol-4-il)metil)tiazol-5-carboxamida



30 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 25, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar (2-metiltiazol-il) metanamina en lugar de benzo[b]tiofen-2-ilmetanamina para reaccionar con ácido 2-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 74% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.74 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45-7.31 (m, 5H), 7.16 (s, 1H), 6.38 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.42 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.54 (s, 3H); MS (ES+) m/z 453.1 (M + 1).

#### EJEMPLO 22.13

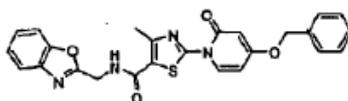
Síntesis de 2-(4-(Benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-((5-cianofuran-2-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida



5 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 22, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar 5-(aminometil) furan-2-carbonitrilo en lugar de benzo[b]tiofen-2-ilmetanamina para reaccionar con ácido 2-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 72% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.84 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.45-7.30 (m, 5H), 6.55 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.44 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H); MS (ES+) m/z 447.1 (M + 1).

#### EJEMPLO 22.14

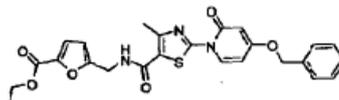
Síntesis de N-(Benzo[d]oxazol-2-ilmetil)-2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida



10 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 22, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar benzo[d]oxazol-2-ilmetanamina en lugar de benzo[b]thiefen-2-ilmetanomina para reaccionar con ácido 2-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 44% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.01 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.45-7.31 (m, 7H), 6.40 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.68 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H); MS (ES+) m/z 473.1 (M + 1).

#### EJEMPLO 22.15

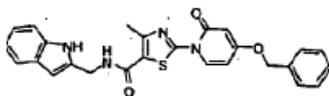
Síntesis de Etil 5-((2-(4- (Benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida)metil)furan-2-carboxilato



20 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 22, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar etil 5-(aminometil) furan-2-carboxilato en lugar de benzo[b]tiofen-2-ilmetanamina para reaccionar con ácido 2-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 67% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.85 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45-7.33 (m, 5H), 7.20 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.45 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 494.2 (M + 1).

#### EJEMPLO 21.16

Síntesis de N-((1H-Indol-2-il)metil)-2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida

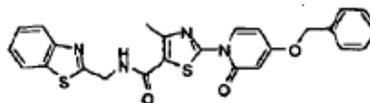


30 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 22, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar (1H-indol-2-il)metanamina en lugar de benzo[b]tiofen-2-ilmetanamina para reaccionar con ácido 2-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 22% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.91 (s, 1H), 8.73 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.62 (d, J =

8.1 Hz, 1H), 7.45-7.29 (m, 7H), 7.01-6.87 (m, 2H), 6.39 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.25-6.22 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.53 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H); MS (ES+) m/z 471.2 (M + 1).

#### EJEMPLO 22.17

Síntesis de N-(Benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida

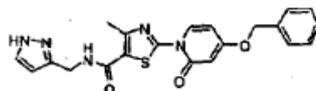


5

10 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 22, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar benzo[d]tiazol-2-ilmetamina en lugar de benzo[b]tiofen-2-ilmetanamina para reaccionar con ácido 2-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 69% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.23 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.93-7.91 (m, 1H), 7.49-7.31 (m, 7H), 6.40 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.78 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H); MS (ES+) m/z 489.1 (M + 1).

#### EJEMPLO 22.18

Síntesis de N-((1H-Pirazol-3-il)metil)-2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida

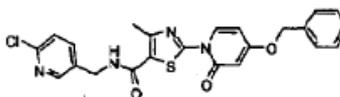


15 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 22, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar (1H-pirazol-3-il)metanamina en lugar de benzo[b]tiofen-2-ilmetanamina para reaccionar con ácido 2-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 43% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.63 (br s, 1H), 8.74-8.54 (m, 2H), 7.63-7.31 (m, 6H), 6.38 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.37 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H); MS (ES+) m/z 422.2 (M + 1).

20

#### EJEMPLO 22.19

Síntesis de 2-(4- (Benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-((6-cloropiridin-3-il)metil)-4-metiltiazol-5- carboxamida

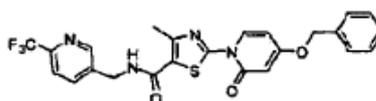


25 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 22, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar (6-cloropiridin-3-il)metanamina en lugar de benzo[b]tiofen-2-ilmetanamina para reaccionar con ácido 2-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 60% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DN4SO- $d_6$ )  $\delta$  8.82 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.51-7.28 (m, 6H), 6.38 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.39 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H); MS (ES+) m/z 467.0 (M + 1).

30

#### EJEMPLO 22.20

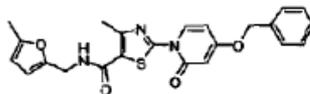
Síntesis de 2-(4- (Benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-((6-(trifluorometil) piridin-3-il)metil)tiazol-5- carboxamida



5 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 22, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar (6-(trifluorometil) piridin-3-il)metanamina en lugar de benzo[b]tiofen-2-ilmetanamina para reaccionar con ácido 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 38% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.89 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.69 (br s, 1H), 8.61 (d, J = 8.1 Hz 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.45-7.33 (m, 5H), 6.39(dd, J = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 623 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.50 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H); MS (ES+) m/z 501.1 (M + 1).

**EJEMPLO 22.21**

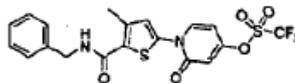
Síntesis de 2-(4- (Benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-((5-metilfuran-2-il)metil)tiazol-5- carboxamida



10 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 22, haciendo variación solo cuando se requiera utilizar (5-metilfuran-2-il) metanamina en lugar de benzo[b]tiofen-2-ilmetanamina para reaccionar con ácido 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxílico, se obtiene el compuesto del título como un sólido incoloro en 48% de rendimiento:  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.68 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45-7.31 (m, 5H), 6.38 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.30 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); MS (ES+) m/z 436.5 (M + 1).

**EJEMPLO 23**

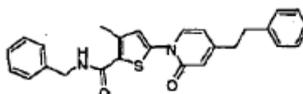
Síntesis de 1-(5-(bencilcarbamoil)-4-metiltiofen-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il trifluorometanosulfonato



20 A una suspensión agitada de N-bencil-5-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida (0.34 g, 0.98 mmol) en diclorometano (5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a -78 °C se agrega trietilamina (0.40 mL, 2.87 mmol), seguido por la adición en forma de gotas de anhídrido trifluorometanosulfónico (0.18 mL, 1.07 mmol). La mezcla de reacción resultante se agita a -78 °C durante 15 minutos, y luego se apaga con agua (25 mL). La capa acuosa se extrae con diclorometano (50 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna se eluye con 30% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido color crema en 74% de rendimiento (0.34 g):  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 5H), 6.94 (s, 1H), 6.62 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 7.9, 2.7 Hz, 1H), 6.15 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H); MS (ES+) m/z 473.3 (M + 1).

**EJEMPLO 24**

Síntesis de N-bencil-3-metil-5-(2-oxo-4-feniltipridin-1 (2H)-il)tiofeno-2- carboxamida

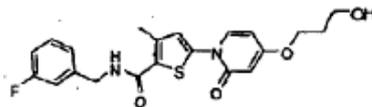


30 Una mezcla de 1-(5-(bencilcarbamoil)-4-metiltiofen-2-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il trifluorometanosulfonato (0.15 g, 0.32 mmol), ácido fenetil borónico (0.047 g, 0.31 mmol). [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II), complejo 1:1 con diclorometano (0.023 g, 0.028 mmol) y carbonato de potasio (0.13 g, 0.95 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) y agua (0.3 mL) se agita en un tubo sellado a 70 °C durante 16 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se le permite enfriar a temperatura ambiente, y se divide en partes entre acetato de etilo (75 mL) y agua (35 mL). La capa orgánica se lava secuencialmente con ácido clorhídrico acuoso al 10% (30 mL), solución de bicarbonato de sodio acuoso saturada (2 X 25 mL) y solución salina (30 mL), luego se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna se eluye con 20% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido color crema claro en 40% de rendimiento (0.054 g): pf 145-146 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.59 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.38-7.15 (m, 10H), 6.89 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.19 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.16(dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.84-2.75 (m, 2H), 2.54 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.9, 160.7, 154.3, 140.1,

139.54, 139.5, 137.9, 133.2, 128.7, 128.6, 128.3, 127.8, 127.6, 127.2, 126.4, 121.8, 119.2, 109.3, 43.9, 36.9. 35.1, 15.9: MS (ES+) m/z 429.3 (M + 1).

### EJEMPLO 25

Síntesis de N-(3-Fluorobencil)-5-(4- (3-hidroxipropoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida



5

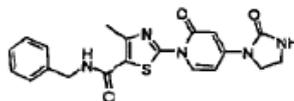
Una solución de 5-(4- (3-(terc-butildimetilsililo)propoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-(3-fluorobencil)-3-metiltiofeno-2- carboxamida (0.368 mmol) en ácido acético (5 mL) se agita a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se le permite enfriar a temperatura ambiente y se concentra in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna se eluye con 0-10% metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido rosado en 61% de rendimiento (0.093 g): pf 135-137 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.58 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.18-7.03 (m, 3H), 6.21 (dd, J = 7.9, 2.7 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.60 (br s, 1H), 4.42 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.36 (p, J = 6.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 166.6, 162.5, 162.1 (d, JC-F = 243.2 Hz), 161.0, 142.7 (d, JC-F = 7.0 Hz), 138.9, 137.4, 134.8, 130.1 (d, JC-F = 8.3 Hz), 127.0, 123.1 (d, JC-F = 2.7 Hz), 120.4, 113.8 (d, JC-F = 21.5 Hz), 113.4 (d, JC-F = 20.9 Hz), 102.6, 96.6, 65.6, 56.9, 42.1, 31.4, 15.5; MS (ES+) m/z 417.3 (M + 1).

10

15

### EJEMPLO 26

Síntesis de N-Bencil-4-metil-1-(2-oxo-4-(2-oxolimidazolidin-1-il) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida



20

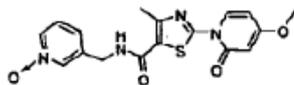
25

A una solución de 2-(4-amino-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-bencil-4-metiltiazol-5- carboxamida (0.14 g, 0.41 mmol) en N, N-dimetilformamida (10 mL) se agrega isocianato 2-cloroetilo (0.05 mL, 0.58 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calienta a 80-90 °C durante 7 horas. Se agrega carbonato de potasio (0.10 g, 0.72 mmol) y la mezcla de reacción se calienta durante 18 horas. El disolvente se remueve in vacuo, y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna para proporcionar el compuesto del título en 6% de rendimiento (0.01 g): pf >300 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.76 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 8.4 Hz 1H), 7.64-7.17 (m, 7H), 6.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 2H), 2.60 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 161.9, 160.7, 157.8, 153.8; 150.7, 150.4, 139.9, 130.9, 128.7, 127.1, 127.2, 123.7. 101.4, 98.8, 44.3, 43.1, 36.5, 17.5; MS (ES+) m/z 410.2 (M+ 1).

### EJEMPLO 27

30

Síntesis de 3-((2-(4-metoxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxamido)metil) piridina 1-óxido



35

40

A una solución agitada de 2-(4-metoxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5- carboxamida (0.10 g, 0.28 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) se agrega ácido m-cloroperoxi benzoico (0.072 g, 0.42 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, se diluye con diclorometano (100 mL), se lava con solución de bicarbonato saturada (20 mL) y solución salina (20 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra in vacuo. El residuo se cristaliza en acetato de etilo y hexano. El sólido se recolecta mediante filtración y se lava con metanol y hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro en 34% de rendimiento (0.035 g): pf 255-257 °C (acetato de etilo/hexanos); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.91 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.37-7.23 (m, 2H), 6.33 (dd, J -8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.54

(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168.6, 162.2, 161.7, 154.1, 151.0, 139.3, 138.1, 137.7, 131.9, 126.7, 124.9, 123.0, 104.2, 96.5, 56.8, 42.1, 17.5; MS (ES+) m/z 373.3 (M + 1), 395.2 (M+23).

### EJEMPLO 28

5 Actividad de Inhibición de Estearoil-CoA desaturasa Medida de un Compuesto de Prueba Utilizando Microsomas de Hígado de Ratón

La identificación de los compuestos de la invención como SCD inhibidores se lleva a cabo fácilmente utilizando el procedimiento de ensayo microsómico SCD se describe en el Shanklin J. y Summerville C., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1991), Vol. 88, pp. 2510-2514.

Preparación de Microsomas de Hígado de Ratón:

10 Ratones machos ICR criados con una dieta baja en grasas, alta en carbohidratos, bajo anestesia halotano liviana (15% en aceite mineral) se sacrifican mediante exanguíe durante periodos de alta actividad enzimática. Los hígados se enjuagan inmediatamente con solución de NaCl fría al 0.9%, se pesan y pican con tijeras. Todos los procedimientos se desarrollan a 4 °C a menos que se especifique otra cosa. Los hígados se homogenizan en una solución (1/3 p/v) que contiene 0.23 M de sacarosa, 62 mM de amortiguador de fosfato de potasio (pH 7.0), 0.15 M de KCl, 15 mM de N-acetilesteína, 5 mM de  $\text{MgCl}_2$ , y 0.1 mM de EDTA utilizando 4 lotes de un homogenizador de tejido Potter-Elvehjem. El homogenato se centrifuga a 10,400 x g durante 20 min para eliminar la mitocondria y residuos celulares. El sobrenadante se filtra a través de estopilla de 3 capas y se centrifuga a 105,000 x g durante 60 min. El glóbulo microsómico se resuspende gentilmente en la misma solución de homogenización con un homogenizador de vidrio/teflón pequeño y se almacena a -70 °C. La ausencia de contaminación mitocondrial se evalúa enzimáticamente. Se mide la concentración de la proteína utilizando albúmina de suero bovino como el estándar.

Incubación de Microsomas de Hígado de Ratón con los Compuestos de Prueba;

25 Se mide la actividad desaturasa como la liberación o  $^3\text{H}_2\text{O}$  de  $[9,10\text{-}^3\text{H}]$ estearoil-CoA. Las reacciones por condiciones de punto de ensayo son como sigue: 2  $\mu\text{L}$  de 1.5 mM estearoil-CoA, 0.25  $\mu\text{L}$  de mCi/mL  $^3\text{H}$  estearoil CoA, 10  $\mu\text{L}$  de 20 mM NADH, 36.75  $\mu\text{L}$  de 0.1 M amortiguador Pk ( $\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , pH 7.2). El compuesto de prueba o la solución de control se agrega en un volumen de 1  $\mu\text{L}$ . Las reacciones se inician al agregar 50  $\mu\text{L}$  de microsomas (1.25 mg/mL). Las placas se mezclan y después de 15 min de incubación en un bloque de calor (25 °C), las reacciones se detienen mediante la adición de 10  $\mu\text{L}$  de 60% PCA. Una alícuota de 100  $\mu\text{L}$  luego se transfiere a la placa de filtro se pretrata con carbón y la placa se centrifuga a 4000 rpm durante 1 minuto. El flujo que contiene el  $^3\text{H}_2\text{O}$  liberado por la reacción de desaturación SCD1 se agrega al fluido de centelleo y la radioactividad se mide en un Packard TopCount. Los datos se analizan para identificar el  $\text{IC}_{50}$  para los compuestos de prueba y los compuestos de referencia.

35 Los compuestos de la invención muestran actividad como inhibidores de SCD cuando se prueba en este ensayo. La actividad como se define en términos de % de actividad de enzima de SCD que permanece en la concentración deseada del compuesto de prueba o como la concentración  $\text{IC}_{50}$ . El  $\text{IC}_{50}$  (afinidad) de los compuestos de ejemplo hacia la estearoil-CoA desaturasa está comprendida entre aproximadamente 500 micro Molar y 0.0001 micro Molar o entre aproximadamente 100 micro Molar y 0.002 micro Molar o entre aproximadamente 10 micro Molar y 0.002 micro Molar. Algunos resultados se muestran en la Tabla 1 adelante.

TABLA 1

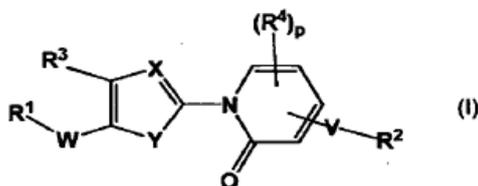
Ejemplo No.	Nombre del compuesto	$\text{IC}_{50}$ microsómico ( $\mu\text{M}$ )
1.1	N-bencil-2-(4-(ciclopropilmetoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida	0.40
1.2	N-bencil-2-(4-metoxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida	0.09
3.11	N-(4-fluorobencil)-4-metil-2-(2-oxopiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxamida	0.23
1.7	N-bencil-2-(4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxamida	0.22
7.6	5-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metil-N-(piridin-3-ilmetil) tiofeno-2-carboxamida	0.80

1.22	2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(oxazol-2-ilmetil) tiazol-5-carboxamida	0.43
21.13	N-bencil-2-(4- ((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida	0.18
22.19	2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-((6-cloropiridin-3-il) metil)-4-metiltiazol-5- carboxamida	0.05
3.5	N-bencil-4-metil-2-(2-oxo-3-(trifluorometil) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5-carboxamida	0.15
7.1	N-bencil-2-(5-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida	0.03
3.19	N-bencil-5-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metilfuran-2-carboxamida	5.70

Aquellos expertos en la técnica son consientes de una variedad de modificaciones en este ensayo que pueden ser útiles para medir la inhibición de la actividad estearoil-CoA desaturasa en los microsomas o en las células mediante los compuestos de prueba.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula



5 en la que V, W, X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y p tienen los significados que conducen a un compuesto seleccionado del grupo, que consiste de los compuestos N-bencil-2-(4- (ciclopropilmetoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,

N-bencil-2-(4-metoxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,

N-bencil-2-(4- (2-ciclopropiletoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,

10 2-(4- (2-ciclopropiletoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-(4-fluorobencil)-4-metiltiazol-5- carboxamida,

2-(4- (2-ciclopropiletoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5- carboxamida,

N-(4-fluorobencil)-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,

N-bencil-2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-1H-imidazol-5- carboxamida,

15 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-1H-imidazol-5- carboxamida,

N-bencil-2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-1,4-dimetil-1H-imidazol-5- carboxamida,

2-(4-metoxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5- carboxamida,

20 4-metil-2-(2-oxo-4-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metoxi) piridin-1(2H)-il)-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5- carboxamida,

2-(4- (4-fluorobenciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5- carboxamida,

N-(4-fluorobencil)-2-(4- (4-fluorobenciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,

25 N-(3-fluorobencil)-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,

N-(4-fluorofenetil)-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,

N-(3,4-difluorobencil)-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,

2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(piridin-4-ilmetil)tiazol-5- carboxamida,

30 2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-((5-metilpirazin-2-il)metil)tiazol-5- carboxamida,

2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(oxazol-2-ilmetil) tiazol-5- carboxamida,

5-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiofeno-2- carboxamida,

- N-bencil-2-(4- (4-fluorobenciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-2-(5-(benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-4-metil-2-(2-oxo-5-(trifluorometil) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida,  
 5 N-bencil-4-metil-2-(2-oxo-3-(trifluorometil) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-4-metil-2-(2-oxo-4-(trifluorometil) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-2-(3-(benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-2-(5-(benciloxi)-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-2-(6-(benciloxi)-2-oxoquinolin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,  
 10 N-bencil-4-metil-2-(2-oxopiridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida,  
 N-(4-fluorobencil)-4-metil-2-(2-oxopiridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida,  
 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-(4-fluorobencil)-4-metiltiazol-5- carboxamida,  
 4-metil-2-(2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5- carboxamida,  
 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-(3,4-difluorobencil)-4-metiltiazol-5- carboxamida,  
 15 N-bencil-4-metil-2-(2-oxo-4-(fenoximetil) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-5-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metilfuran-2- carboxamida,  
 5-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-(4-fluorobencil)-3-metiltiofeno-2- carboxamida,  
 5-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-(3-fluorobencil)-3-metiltiofeno-2- carboxamida,  
 4-metil-2-(2-oxo-4-(trifluorometil) piridin-1 (2H)-il)-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5- carboxamida,  
 20 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-4-metil-2-(2-oxo-4-(piridin-3-ilmetoxi) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-4-metil-2-(2-oxo-4-(piridin-2-ilmetoxi) piridin-1 (2H)-il) tiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-2-(3-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-2-(5-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,  
 25 N-bencil-2-(6-hidroxi-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-5-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida,  
 N-bencil-2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,  
 5-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metil-N-(pidin-3-ilmetil)tiofeno-2- carboxamida,  
 N-(4-fluorobencil)-5-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida,  
 30 N-(3-fluorobencil)-5-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida,  
 2-(4-hidroxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(piridin-3-ilmetil)tiazol-5- carboxamida,

- N-bencil-5-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida,  
 N-bencil-5-(4- (2-ciclopropiletoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida,  
 N-bencil-3-metil-5-(2-oxo-4-(4- (trifluorometil) benciloxi) piridin-1 (2H)-il)tiofeno-2-  
 carboxamida,  
 5 N-bencil-5-(4- (4-fluorobenciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida,  
 N-bencil-3-metil-5-(2-oxo-4-fenetoxipiridin-1 (2H)-il)tiofeno-2- carboxamida,  
 N-bencil-5-(4- (ciclopropilmetoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-3-metiltiofeno-2- carboxamida,  
 N-bencil-4-metil-2-(2-oxo-4-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metoxi) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5-  
 carboxamida,  
 10 N-bencil-4-metil-2-(2-oxo-4-(4- (trifluorometil)benciloxi) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5-  
 carboxamida,  
 N-bencil-2-(4- (ciclopentilmetoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,  
 N-(3,4-difluorobencil)-2-(4-metoxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-4-metil-2-(4-metil-2-oxopiridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida,  
 15 N-bencil-4-metil-2-(2-oxo-4-(tiazol-4-ilmetoxi) piridin-1 (2H)-il)tiazol-5- carboxamida,  
 N-bencil-4-metil-2-(4- ((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-  
 carboxamida,  
 N-bencil-2-(4- ((2-isopropiltiazol-4-il)metoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-  
 carboxamida,  
 20 N-bencil-4-metil-2-(4- ((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)tiazol-5-  
 carboxamida,  
 2-(4- ((1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-bencil-4-metiltiazol-5-  
 carboxamida,  
 N-bencil-2-(4- ((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-  
 carboxamida,  
 25 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-((3-metiltiofen-2-il)metil)tiazol-5-  
 carboxamida,  
 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-((5-metilpirazin-2-il)metil)tiazol-5-  
 carboxamida,  
 30 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(oxazol-2-ilmetil)tiazol-5- carboxamida,  
 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-((5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-  
 il)metil)tiazol-5- carboxamida,  
 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-(tiazol-2-ilmetil)tiazol-5- carboxamida,  
 35 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-((5-metiltiofen-2-il)metil)tiazol-5-  
 carboxamida,  
 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-((4-metiltiofen-2-il)metil)tiazol-5-  
 carboxamida,

2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-((1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida,

2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N- ((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)tiazol-5-carboxamida,

5 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N- ((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)tiazol-5-carboxamida,

2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-((2-metiltiazol-4-il)metil)tiazol-5-carboxamida,

10 N-((1H-pirazol-3-il)metil)-2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxamida,

2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-N-((6-cloropiridin-3-il)metil)-4-metiltiazol-5-carboxamida,

2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-((6-(trifluorometil) piridin-3-il)metil)tiazol-5-carboxamida,

15 2-(4- (benciloxi)-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metil-N-((5-metilfuran-2-il)metil)tiazol-5-carboxamida y

3-((2-(4-metoxi-2-oxopiridin-1 (2H)-il)-4-metiltiazol-5-carboxamido)metil) piridina 1-óxido,

en cada caso en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

20 2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en la reivindicación 1 de la Fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, como ingrediente activo y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

25 3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define en la reivindicación 1 de la Fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de insulina, un derivado o imitador de insulina, un secretagogo de insulina, un ligando del receptor sulfonilúrea insulínico, un ligando PPAR, una insulina, sensibilizador, una biguanida, un inhibidor alfa-glucosidasa, GLP-1, un análogo o imitador GLP-1, un inhibidor DPPIV, un inhibidor reductasa HMG-CoA, un inhibidor sintasa escualeno, un ligando FXR o LXR, colestiramina, un fibrato, ácido nicotínico o aspirina.

30 4. El uso de un compuesto como se define en la reivindicación 1 de la Fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por la inhibición de esteroil-CoA desaturasa, cuyo trastorno o enfermedad es síndrome metabólico, síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa reducida, diabetes mellitus no dependiente de insulina, diabetes tipo II, diabetes tipo I, una complicación diabética, un trastorno de peso corporal, pérdida de peso o un índice de masa corporal o enfermedad relacionada con leptina.

35 5. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 de la Fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, para uso como un medicamento.