

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 824**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08834504 .6**

96 Fecha de presentación: **15.09.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2209778**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.07.2010**

54 Título: **Derivados de piridin-2-il-amino-1,2,4-tiadiazol como activadores de glucoquinasa para el tratamiento de diabetes mellitus**

30 Prioridad:

21.09.2007 US 974225 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

28.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

28.12.2012

73 Titular/es:

**ARRAY BIOPHARMA, INC. (100.0%)
3200 WALNUT STREET
BOULDER, CO 80301, US**

72 Inventor/es:

**AICHER, THOMAS DANIEL;
BOYD, STEVEN ARMEN;
CHICARELLI, MARK JOSEPH;
CONDROSKI, KEVIN RONALD;
FELL, JAY BRADFORD;
FISCHER, JOHN P.;
GUNAWARDANA, INDRANI W.;
HINKLIN, RONALD JAY;
SINGH, AJAY;
TURNER, TIMOTHY M. y
WALLACE, ELI M.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 393 824 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piridin-2-il-amino-1,2,4-tiadiazol como activadores de glucoquinasa para el tratamiento de diabetes mellitus

La presente solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional US Nº 60/974.225 presentada el 21 de Septiembre de 2007.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a un procedimiento de preparación de los compuestos y al uso de los compuestos en terapia. Más particularmente, se refiere a ciertos activadores de glucoquinasa útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos que se beneficiarían de la activación de la glucoquinasa.

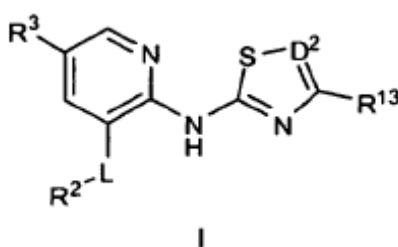
La glucoquinasa (hexoquinasa IV o D) es una enzima glicolítica que desempeña un papel importante en la regulación del azúcar en la sangre en relación con la utilización de la glucosa y el metabolismo en el hígado y las células beta pancreáticas. Al servir como un sensor de glucosa, la glucoquinasa controla los niveles de glucosa en plasma. La glucoquinasa desempeña un doble papel en la reducción de los niveles de glucosa en plasma: la activación mediada por glucosa de la enzima en hepatocitos facilita la actualización de glucosa hepática y la síntesis de glucógeno, mientras que en las células beta pancreáticas induce en última instancia la secreción de insulina. Estos dos efectos, a su vez, reducen los niveles de glucosa en plasma.

La evidencia clínica ha mostrado que las variantes de la glucoquinasa con actividades reducidas y aumentadas están asociadas con la diabetes del tipo joven (MODY2) e hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia (PHHI), respectivamente. Además, se ha informado de que los pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependiente (NIDDM) tienen actividad glucoquinasa inapropiadamente baja. Además, la sobreexpresión de glucoquinasa en modelos animales dietéticos o genéticos de diabetes previene, alivia o revierte el progreso de los síntomas patológicos de la enfermedad. Por estas razones, la industria farmacéutica ha buscado compuestos que activen la glucoquinasa.

La solicitud de patente internacional, publicación Nº WO 2007/053345, que se publicó el 10 de mayo de 2007, divulga como activadores de glucoquinasa ciertos derivados de 2-aminopiridina que tienen en la posición 3 un grupo aromático unido a metileno y en el grupo amino un anillo heteroarilo, tal como tiazolilo o 1,2,4-tiadiazolilo.

Se ha encontrado ahora que los derivados de 2-aminopiridina que tienen en la posición 3 un grupo aromático con unión oxi- o tio- y en el grupo amino un tiazolilo o 1,2,4-tiadiazolilo sustituido con un grupo polihidroxialquilo o polihidroxicicloalquilo en la posición 4 ó 3 del anillo tiazol o tiadiazol, respectivamente, son activadores de glucoquinasa. Se ha encontrado que algunos de estos compuestos tienen una excelente combinación de propiedades que los adapta especialmente para uso oral con niveles controlados de glucosa en plasma.

Según un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula general I



o una sal del mismo, en la que:

R^{13} es un polihidroxi-alquilo (C2-6), metoxi(polihidroxi-alquilo (C3-6)) o polihidroxi-cicloalquilo (C5-6);

L es O o S;

D^2 es N o CH;

R^2 es Ar^1 , $hetAr^1$, $hetAr^2$ o $hetAr^3$;

Ar^1 es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, CF_3 , OH, CN, SO_2Me , $C(=O)NH(alquilo\ C1-3)N(alquilo)_2$ y $C(=O)NH(alquilo\ C1-3)hetCyc^1$;

$HetAr^1$ es un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo y opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre (alquilo C1-6), Cl, CF_3 y (alquilo C1-6)OH;

HetAr² es un sistema anillo heteroarilo bicíclico 5,6 o 6,6 parcialmente insaturado que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo;

HetAr³ es anillo heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo;

R³ es Cl, Br, CF₃, arilo, hetAr^a, SR⁶ u OR⁶;

5 HetAr^a es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo;

R⁶ es Ar², hetAr⁴, (alquilo C1-6), -(alquilo C1-6)OH, polihidroxi(alquilo C1-6), -CH(R⁹)-Ar³, -CH(R¹⁰)-hetAr⁵, hetAr⁶, cicloalquilo (C5-6) sustituido con 1 a 4 OH, (alcoxi C1-3)(alquilo C1-6) o ciclopropil(alquilo C1-6);

10 Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, Cl, CF₃, CN, OH, O-(alquilo C1-6), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo C1-6), C(=O)NH(alquilo C1-3)N(alquilo C1-3)₂ y C(=O)NH(alquilo C1-3) hetCyc²;

HetAr⁴ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno y opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, Cl, CF₃, CN, OH, O-(alquilo C1-6), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo C1-6), C(=O)NH(alquilo C1-3)N(alquilo C1-3)₂ y C(=O)NH(alquilo C1-3)hetCyc²;

15 Ar³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre F, Cl, Br y alquilo (C1-6);

HetAr⁵ es un heteroarilo de 5-6-miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo;

20 HetAr⁶ es un anillo heteroaromático bicíclico de 9-10 miembros que tiene 2-3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre N, S y O (a condición de que el anillo no contenga un enlace O-O) que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, Cl, CF₃, CN, OH, -O-(alquilo C1-6), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo C1-6) y C(=O)NH(alquilo C1-3)N(alquilo C1-3)₂;

R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo (C1-6), alquilo (C1-6)OH o CF₃; y

HetCyc¹ y hetCyc² son independientemente un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de entre N y O.

Los compuestos de Fórmula I incluyen compuestos, incluyendo sus sales, en la que:

25 R¹³ es un polihidroxi-alquilo (C2-6) o polihidroxi-cicloalquilo (C5-6);

L es O o S;

D² es N o CH;

R² es Ar¹, hetAr¹, hetAr² o hetAr³;

30 Ar¹ es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, CF₃, OH, CN, SO₂Me, C(=O)NH(alquilo C1-3)N(alquilo)₂ y C(=O)NH(alquilo C1-3)hetCyc¹;

HetAr¹ es un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo y opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre (alquilo C1-6), Cl, CF₃ y (alquilo C1-6)OH;

35 HetAr² es un sistema anillo heteroarilo bicíclico 5,6 o 6,6 parcialmente insaturado que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo;

HetAr³ es un anillo heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo;

R³ es Cl, Br, CF₃, arilo, hetAr⁸, SR⁶ u OR⁶;

HetAr^a es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo;

40 R⁶ es Ar², hetAr⁴, (alquilo C1-6), -(alquilo C1-6)OH, polihidroxi(alquilo C1-6), -CH(R⁹)-Ar³, -CH(R¹⁰)-hetAr⁵, hetAr⁶ o alquilo (C5-6) sustituido con 1 a 4 OH;

Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, Cl, CF₃, CN, OH, O-(alquilo C1-6), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo C1-6), C(=O)NH(alquilo C1-3)N(alquilo C1-3)₂ y C(=O)NH(alquilo C1-3)hetCyc²;

HetAr⁴ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno y opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, Cl, CF₃, CN, OH, O-(alquilo C1-6), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo C1-6), C(=O)NH(alquilo C1-3)N(alquilo C1-3)₂ y C(=O)NH(alquilo C1-3)hetCyc²;

5 Ar³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre F, Cl, Br y alquilo (C1-6);

HetAr⁵ es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1 -2 átomos de nitrógeno en el anillo;

10 HetAr⁶ es un anillo heteroaromático bicíclico de 9-10 miembros que tiene 2-3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre N, S y O (a condición de que el anillo no contenga un enlace O-O) que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, Cl, CF₃, CN, OH, -O-(alquilo C1-6), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo C1-6) y C(=O)NH(alquilo C1-3)N(alquilo C1-3)₂;

R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo (C1-6), alquilo (C1-6)OH o CF₃; y

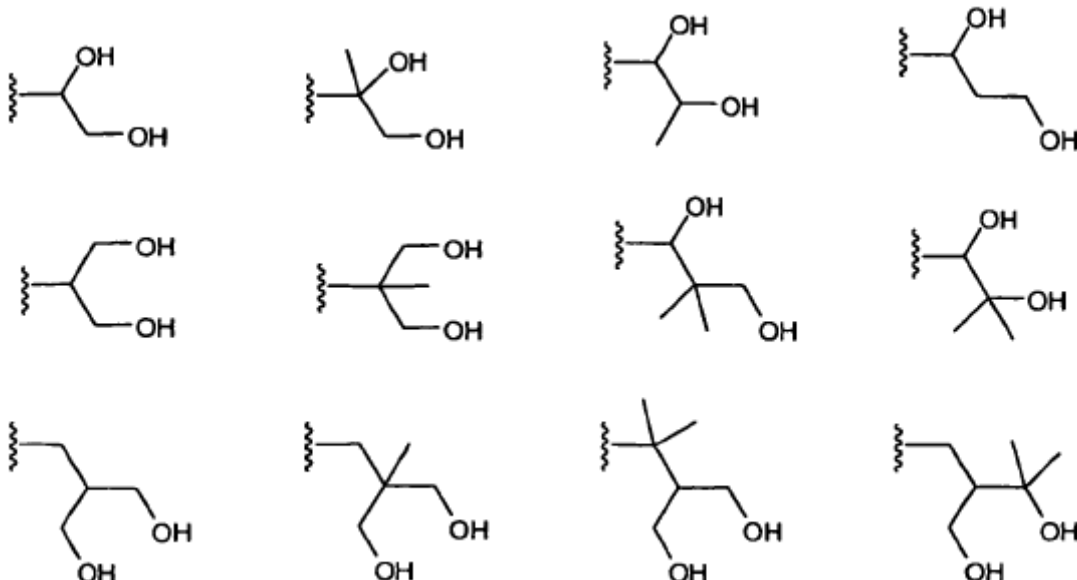
HetCyc¹ y hetCyc² son independientemente un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de entre N y O.

15 Los términos "alquilo (C1-6)", "alquilo (C1-3)" y "alquilo (C2-6)", tal como se usan en la presente memoria, se refieren a un radical hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a seis, uno a tres, o dos a seis átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo y 3,3-dimetil-2-butilo.

20 En una realización de la Fórmula I, R¹³ es un polihidroxi-alquilo (C2-6). Por ejemplo, en una realización, R¹³ es un grupo alquilo (C2-6) sustituido con dos o tres grupos hidroxilo, por ejemplo, dos grupos hidroxilo. Los ejemplos incluyen grupos etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, tert-butilo, pentilo, neopentilo e isopentilo sustituidos con 2-3 grupos hidroxilo, por ejemplo 2 grupos hidroxilo.

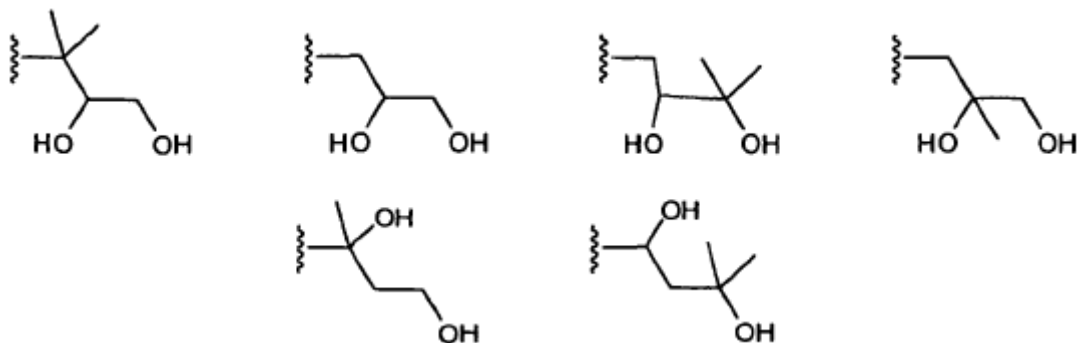
Los valores particulares para R¹³ incluyen las estructuras:

25



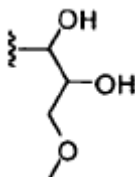
40

5



10 En ciertas realizaciones, R^{13} es un metoxi(polihidroxi-alkilo (C3-6)). En ciertas realizaciones, R^{13} es un metoxi(dihidroxi alkilo (C3-6)). Un ejemplo de valor particular para R^{13} es la estructura:

15



En ciertas realizaciones de la Fórmula I, el carbono alfa está en la configuración S. En otras realizaciones, el carbono alfa está en la configuración R.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R^{13} se selecciona de entre las estructuras:

20



25

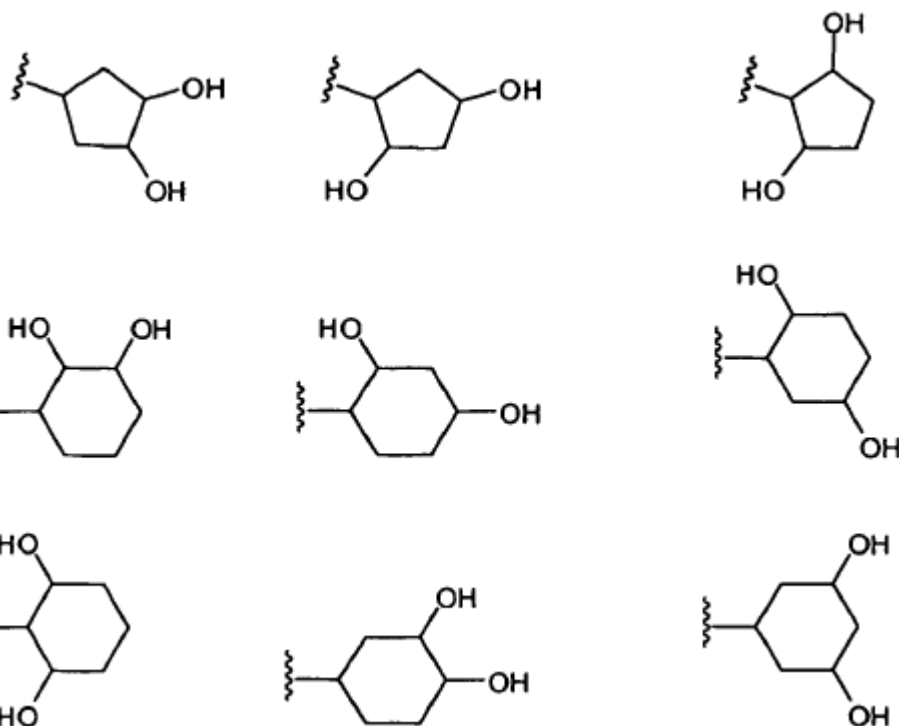
En realizaciones particulares, R^{13} es 1,2-dihidroxietilo.

En ciertas realizaciones, R^{13} es un grupo polihidroxi-alkilo (C2-6) en el que uno de los grupos hidroxilo está en el carbono alfa. En una realización, el carbono alfa está en la configuración S. En otras realizaciones, el carbono alfa está en la configuración R. Un valor particular para R^{13} es (S)-1,2-dihidroxietilo o (R)-1,2-dihidroxietilo, que pueden estar representados, respectivamente, por las estructuras:

30



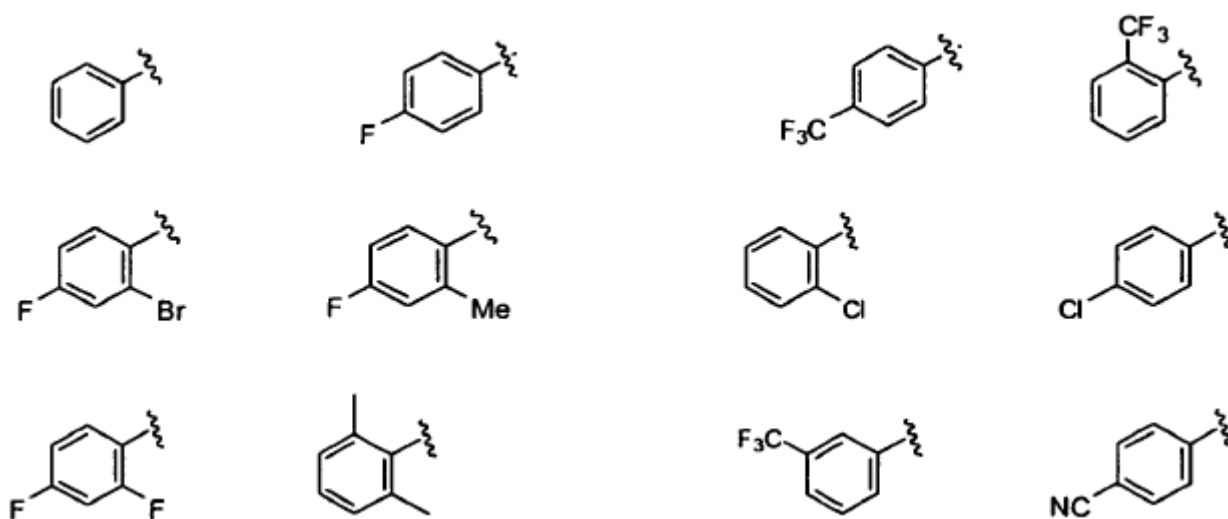
35 En una realización de la Fórmula I, R^{13} es un grupo polihidroxi-cicloalquilo (C5-6). Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R^{13} es ciclopentilo o ciclohexilo sustituido con 2-3 grupos hidroxilo, por ejemplo, 2 grupos hidroxilo. Los valores particulares para R^{13} incluyen las estructuras:

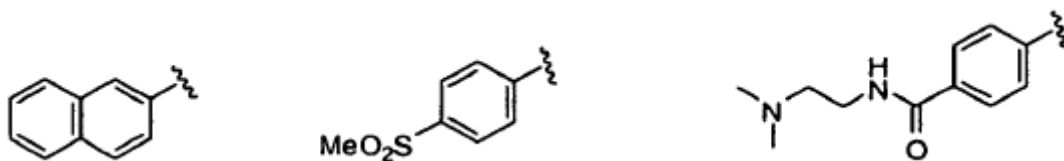


En ciertas realizaciones, R^2 es Ar^1 . En ciertas realizaciones, Ar^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, Cl, CF_3 , CN, OH, -O-(alquilo C1-6), $C(=O)OH$, $C(=O)O$ (alquilo C1-6), $C(=O)NH$ (alquilo C1-3) N (alquilo C1-3) $_2$ y $C(=O)NH$ (alquilo C1-3)hetCyc¹. En ciertas realizaciones, Ar^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₆, F, Br y CF_3 .

En ciertas realizaciones, Ar^1 es fenilo. En otras realizaciones, Ar^1 es naftilo. En ciertas realizaciones, Ar^1 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, CF_3 , CN, SO_2Me y $C(=O)NHCH_2CH_2NMe_2$.

Las realizaciones ejemplares de R^2 cuando se representa por Ar^1 incluyen las estructuras:





5

En una realización, R^2 es hetAr^1 .

En una realización, hetAr^1 es no sustituido. En otra realización, hetAr^1 se sustituye con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre (alquilo C1-6), Cl, CF_3 y (alquilo C1-5)OH.

10 En una realización, hetAr^1 es un grupo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo. Los ejemplos de hetAr^1 incluyen grupos piridilo pirazinilo y piridazinilo no sustituidos o sustituidos. En cierta realización, el hetAr^1 de 6 miembros no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre metilo, etilo, isopropilo, cloro, CF_3 , CH_2OH , y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. Los ejemplos incluyen piridilo, metilpiridilo, dimetilpiridilo, etilpiridilo, isopropilpiridilo, cloropiridilo, trifluorometilpiridilo, hidroximetilpiridilo, hidroxietilpiridilo, metilpirazinil y metilpiridazinilo.

15

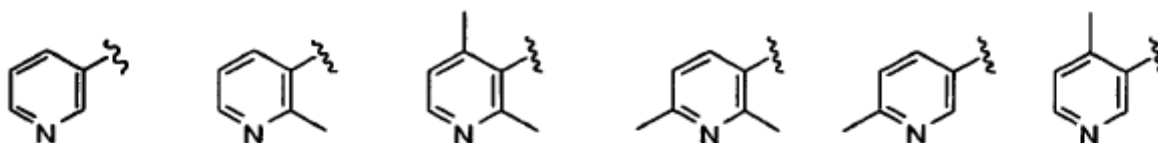
En otra realización, hetAr^1 es un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo. Los ejemplos incluyen grupos pirazolilo, imidazolilo y triazolilo. En ciertas realizaciones, el hetAr^1 de 5 miembros no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre (alquilo C1-6), CF_3 , Cl o (alquilo C1-3)OH, por ejemplo uno o más grupos seleccionados independientemente de entre metilo, etilo, isopropilo, CF_3 , CH_2OH y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. Los ejemplos incluyen grupos pirazolilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, imidazolilo, metilimidazolilo, dimetilimidazolilo, hidroxietilpirazolilo y dimetilhidroxietilpirazolilo.

20

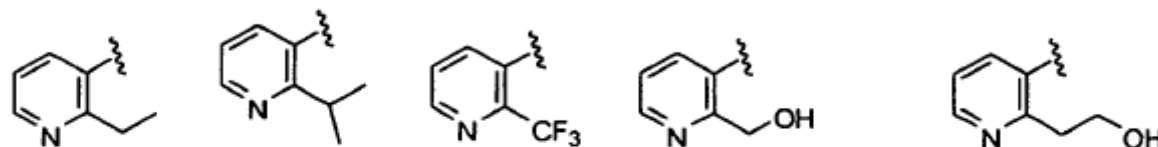
Los ejemplos adicionales de hetAr^1 incluyen grupos etilpirazolilo y trimetilpirazolilo.

Los valores particulares para R^2 cuando se representan por hetAr^1 incluyen las estructuras:

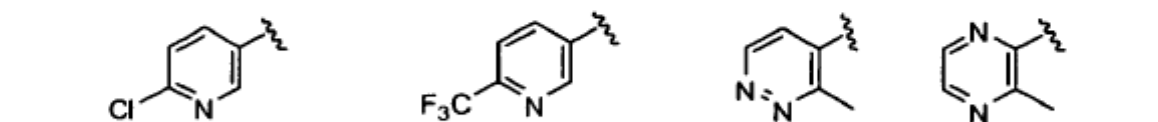
25



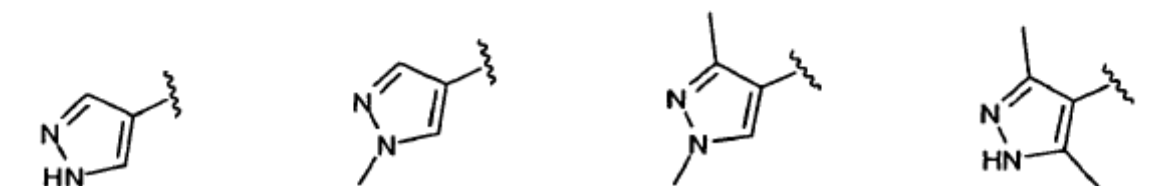
30

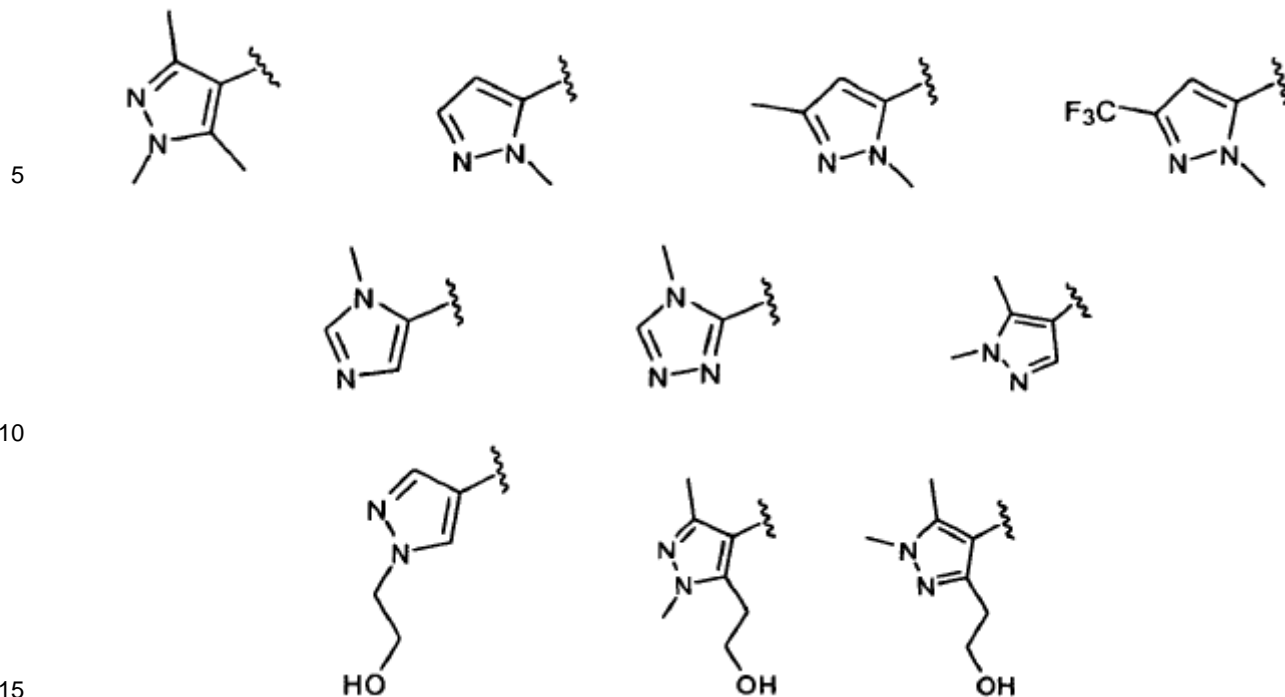


35

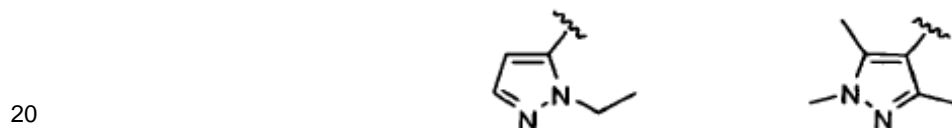


40

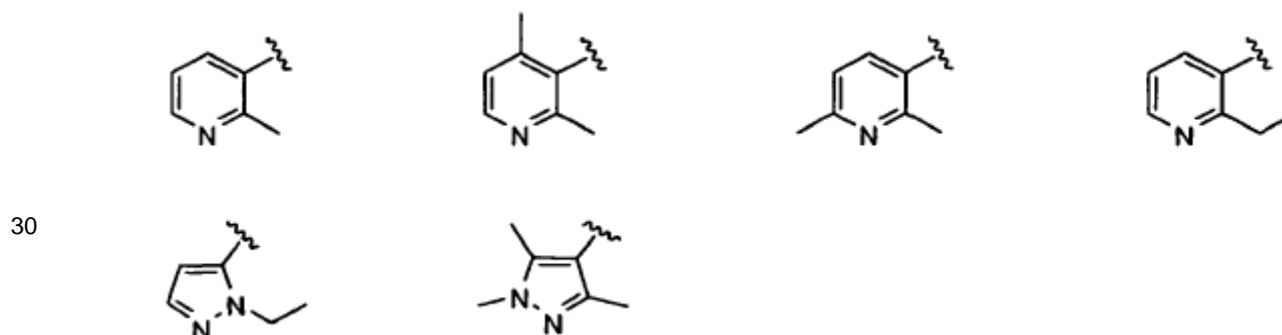




Los valores adicionales para R^2 cuando se representa por hetAr^1 incluyen las estructuras:



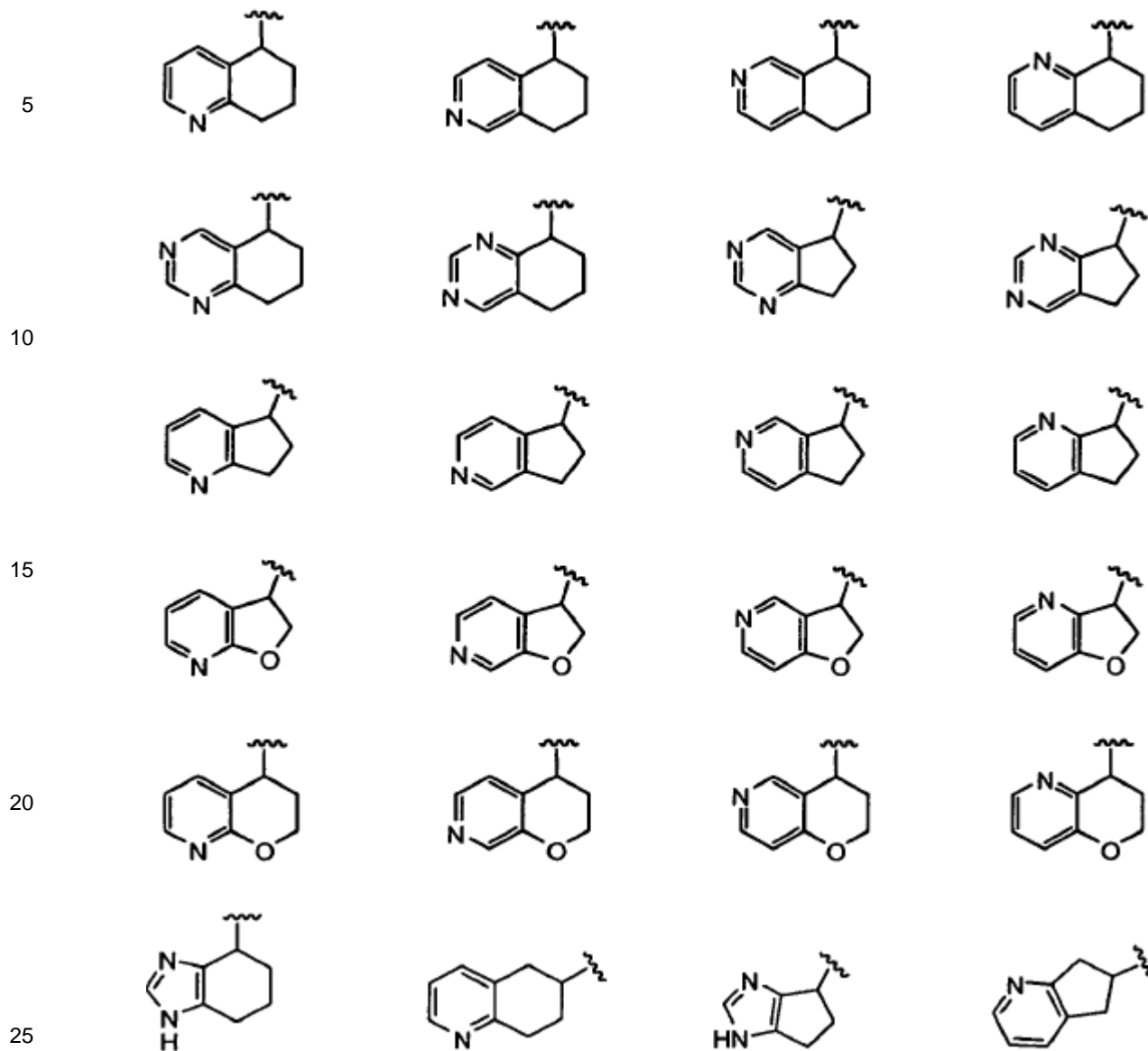
En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R^2 es un anillo piridilo o pirazolilo sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6). En ciertas realizaciones, R^2 es pirid-3-ilo, pirazol-4-ilo o pirazol-5-ilo sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre metilo y etilo. Los valores particulares para R^2 incluyen las estructuras:



En ciertas realizaciones, R^2 es hetAr^2 en la que hetAr^2 es un sistema anillo bicíclico 5,5, 5,6 o 6,6 parcialmente insaturado que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo. Los ejemplos de dichos sistemas anillo incluyen 5,6,7,8-tetrahydroquinolinilo, 5,6,7,8 tetrahydroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinazolinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridinilo, 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridinilo, 2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridinilo, 2,3-dihidrofuro[3,2-b]piridinilo, 2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridinilo, 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridinilo,

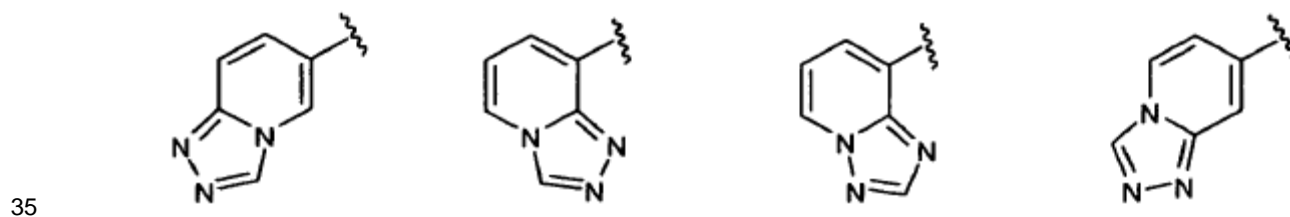
3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridinilo, 3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-c]piridinilo y 3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridinilo.

Los ejemplos particulares de R^2 cuando se representa por hetAr^2 incluyen las estructuras:



En ciertas realizaciones, R^2 es hetAr^3 en la que hetAr^3 es un anillo heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo. Los ejemplos de dichos sistemas anillo incluyen anillos [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo y [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo.

30 Los valores particulares para R^2 cuando se representa por hetAr^3 incluyen las estructuras:



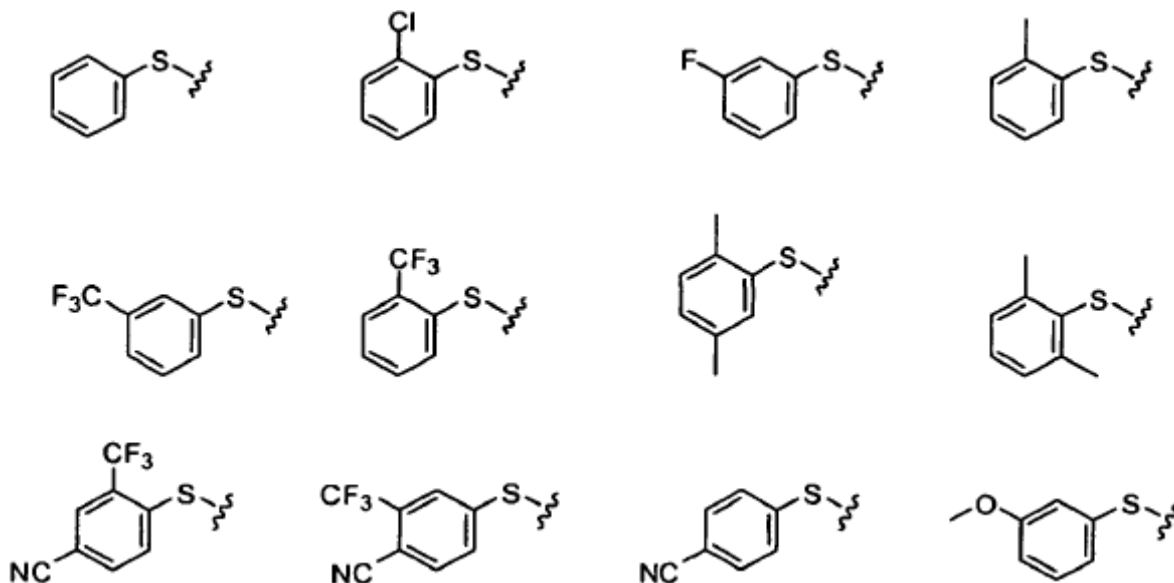
Con referencia al grupo R^3 de la Fórmula I, en ciertas realizaciones R^3 es SR^6 .

En cierta realización, R^3 es SR^6 y R^6 es Ar^2 . En ciertas realizaciones, Ar^2 no está sustituido. En otras realizaciones, Ar^2 está sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, Cl, CF_3 , CN, OH, -O-(alquilo C1-6), $C(=O)OH$, $C(=O)O$ (alquilo C1-6), $C(=O)NH$ (alquilo C1-3) N (alquilo C1-3) $_2$ y $C(=O)NH$ (alquilo C1-3)hetCyc 2 . En ciertas realizaciones, Ar^2 está sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre Cl, alquilo (C1-6), CN, CF_3 , y -O(alquilo C1-C $_6$).

En una determinada realización, Ar^2 es un fenilo opcionalmente sustituido.

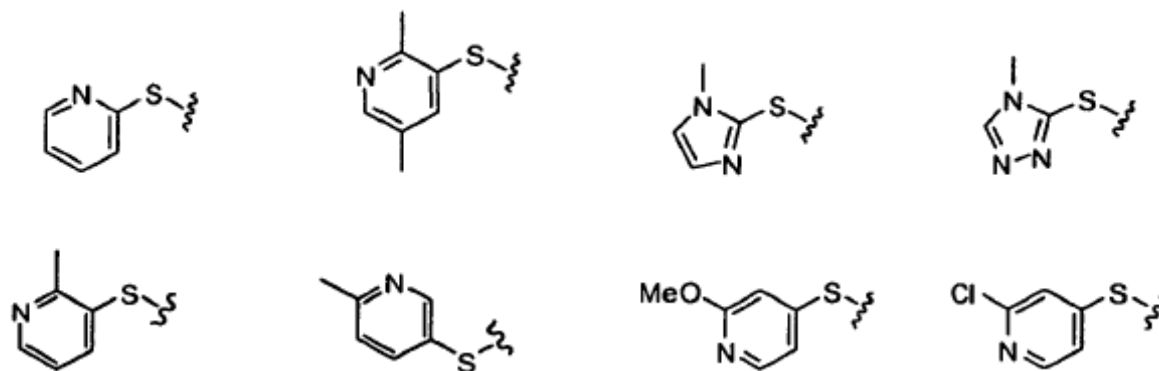
Las realizaciones ejemplares de R^3 cuando se representa por $-S-Ar^2$ incluyen feniltio, (clorofenil)tio, (fluorofenil)tio, (metilfenil)tio, (trifluorometilfenil)tio, (dimetilfenil)tio, (cianotrifluorometilfenil)tio, (cianofenil)tio y (metoxifenil)tio.

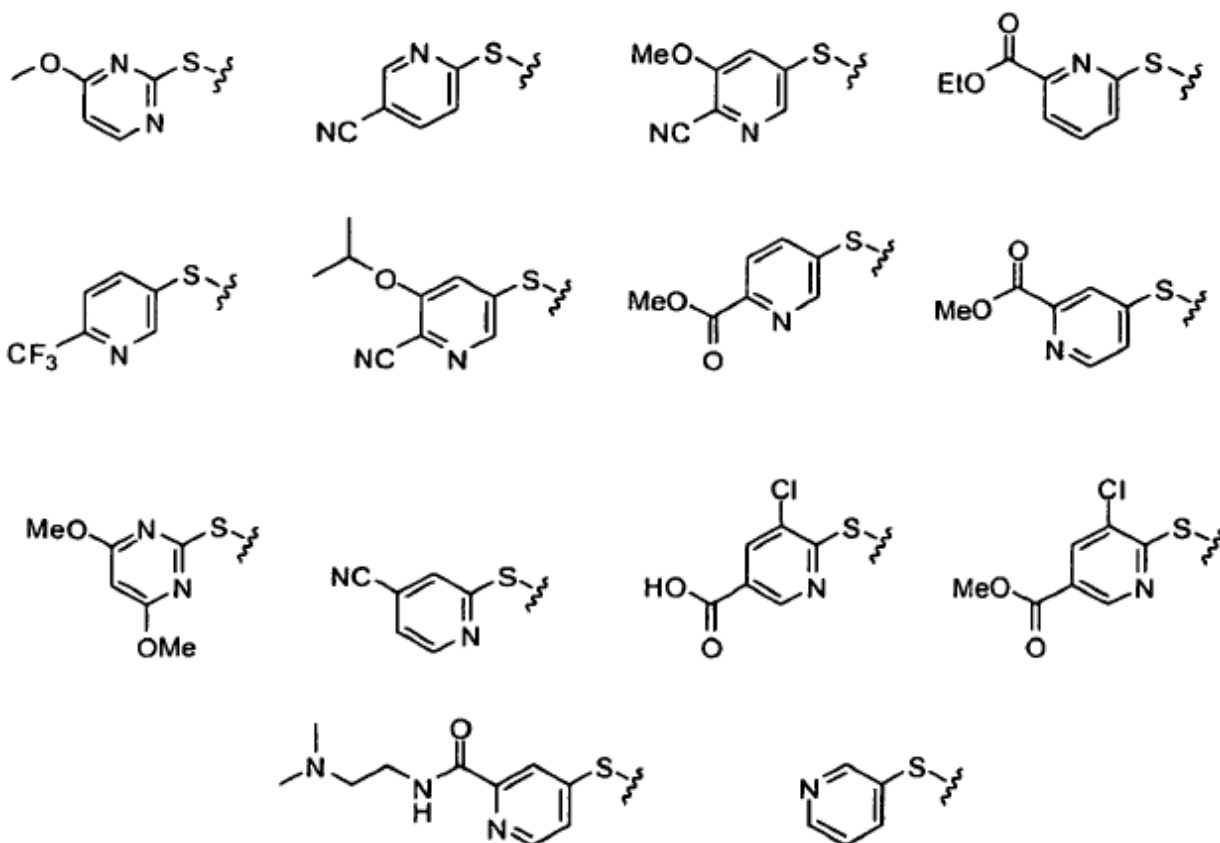
Los valores particulares de R^3 cuando se representa por $-S-Ar^2$ incluyen las estructuras:



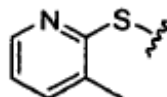
En otra realización de la Fórmula I, R^3 es SR^6 en la que R^6 es hetAr 4 , y hetAr 4 es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno. Los ejemplos incluyen anillos piridilo, pirimidilo, pirrolilo, imidazolilo y triazolilo opcionalmente sustituidos. En ciertas realizaciones, hetAr 4 no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, Cl, CF_3 , CN, OH, -O-(alquilo C1-6), $C(=O)OH$, $C(=O)O$ (alquilo C1-6), $C(=O)NH$ (alquilo C1-3) N (alquilo C1-3) $_2$ y $C(=O)NH$ (alquilo C1-3)hetCyc 2 . En realizaciones particulares, herAr 4 está sustituido con uno o más grupos alquilo (C1-6), por ejemplo uno o más grupos metilo.

Los valores particulares para R^3 cuando se representa por $-S-hetAr^4$ incluyen las estructuras:



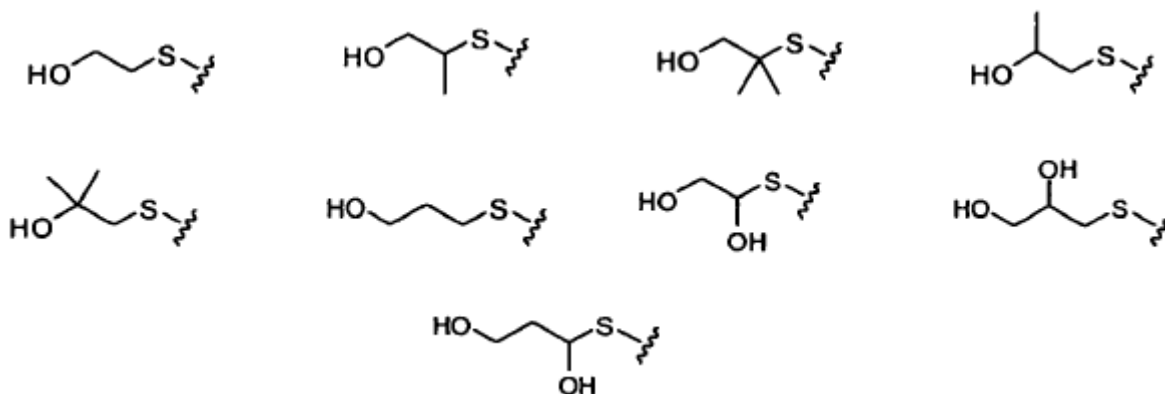


Un valor adicional de -S-hetAr⁴ incluye la estructura:



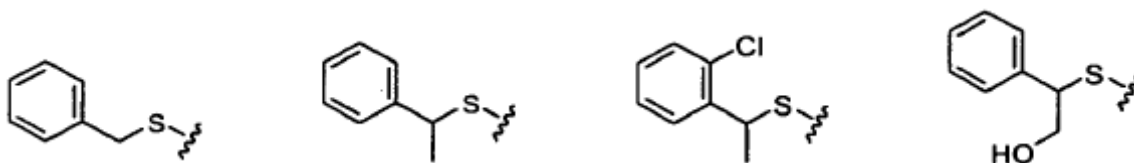
Se hace mención especial de los grupos -S-hetAr⁴ seleccionados de entre -S-(metilpiridilo), -S-(dimetilpiridilo), -S-(metilimidazolio) y -S-(metiltriazolio).

En otra realización de la Fórmula I, R³ es SR⁶ en la que R⁶ es (alquilo C1-6)OH o polihidroxi(alquilo C1-6). Los ejemplos de grupos polihidroxi(alquilo C1-6) incluyen grupos alquilo C1-6 sustituidos con 2 a 3 grupos hidroxilo. Los valores particulares incluyen las estructuras:



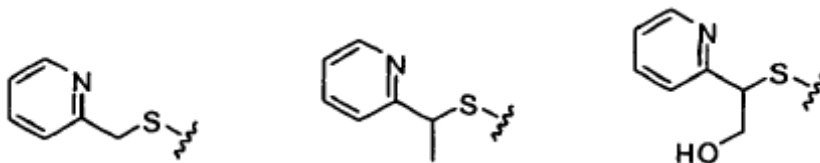
En ciertas realizaciones, R^3 es SR^6 , en la que R^6 es cicloalquilo (C5-6) sustituido con 1-4 grupos OH, por ejemplo 1-2 grupos OH.

En otra realización de la Fórmula I, R^3 es SR^6 en la que R^6 es $CH(R^9)-Ar^3$. En ciertas realizaciones, R^9 es H. En ciertas realizaciones, R^9 es alquilo (C1-6), por ejemplo (alquilo C1-3), por ejemplo metilo. En ciertas realizaciones, R^9 es CH_2OH . En ciertas realizaciones, Ar^3 es un fenilo no sustituido. En otras realizaciones, Ar^3 es fenilo que está sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre F, Cl, Br y alquilo (C1-6). Los valores particulares para R^3 cuando se representa por $S-CH(R^9)-Ar^3$ incluyen las estructuras:



En otra realización de la Fórmula I, R^3 es SR^6 en la que R^6 es $CH(R^{10})-hetAr^5$. En ciertas realizaciones, R^{10} es H. En ciertas realizaciones, R^{10} es alquilo (C1-6), por ejemplo (alquilo C1-3), por ejemplo metilo. En ciertas realizaciones, R^{10} es CH_2OH . En ciertas realizaciones, $hetAr^5$ es piridilo. En otras realizaciones, $hetAr^5$ es pirimidilo.

Los valores particulares para R^3 cuando se representa por $S-CH(R^{10})-hetAr^5$ incluyen las estructuras:

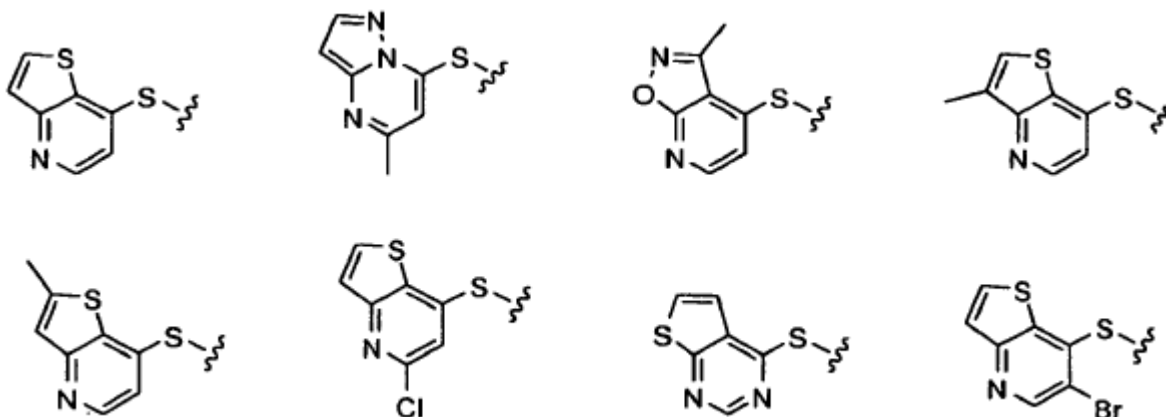


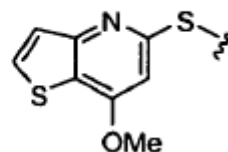
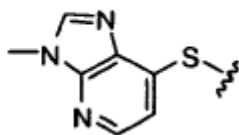
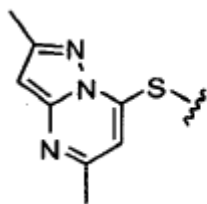
En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R^3 es SR^6 en la que R^6 es $hetAr^6$ y $hetAr^6$ es un anillo heteroaromático bicíclico de 9-10 miembros que tiene 2-3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre N, S y O (a condición de que el anillo no contenga un enlace O-O). Los ejemplos incluyen sistemas anillo 5,5 y 5,6 condensados. Los ejemplos particulares incluyen anillos tienopiridilo, tienopirimidilo, isoxazolopiridilo, pirazolopirimidilo e imidazopiridina.

En ciertas realizaciones, $hetAr^6$ no está sustituido. En ciertas realizaciones, $hetAr^6$ está sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, Cl, CF_3 , CN, OH, $-O-(alquilo\ C1-6)$, $C(=O)OH$, $C(=O)O(alquilo\ C1-6)$ y $C(=O)NH(alquilo\ C1-3)N(alquilo\ C1-3)_2$.

En realizaciones particulares, $hetAr^6$ está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de entre Br, Cl, alquilo C_1-C_6 y O(alquilo 1-6). Los sustituyentes particulares incluyen Br, Cl, Me y OMe.

Los valores particulares de R^3 cuando se representa por $S-hetAr^6$ incluyen las estructuras:





5

En ciertas realizaciones, R^3 es SR^6 en la que R^6 es alquilo (C1-6). Un valor particular para R^3 cuando se representa por -S(alquilo C1-6) es SMe.

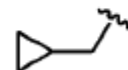
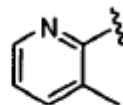
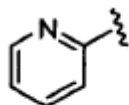
10 En ciertas realizaciones, R^3 es SR^6 en la que R^6 es (alcoxi C1-3)(alquilo C1-6). Los ejemplos de R^6 incluyen grupos metoxi(alquilo C1-6). Los valores particulares para SR^6 incluyen -S(CH₂CH₂)OMe y -S(CH₂CH₂CH₂)OMe.

En ciertas realizaciones, R^3 es SR^6 en la que R^6 es ciclopropil(alquilo C1-6). Un valor particular para SR^6 es -SCH₂(ciclopropilo).

15 En ciertas realizaciones, R^3 es SR^6 en la que R^6 se selecciona de entre (alcoxi C1-3)(alquilo C1-6), ciclopropil(alquilo C1-6) y piridilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre (alquilo C1-6).

En ciertas realizaciones, R^3 es SR^6 en la que R^6 se selecciona de entre metoxi(alquilo C2-3), ciclopropilmetilo o piridil-2-ilo opcionalmente sustituido con (alquilo C1-6).

Los valores particulares para R^6 de la Fórmula I incluyen las estructuras:



20

25 En ciertas realizaciones, R^3 es arilo. En una realización particular, R^3 es fenilo.

En ciertas realizaciones, R^3 es hetAr^a. En ciertas realizaciones, R^3 es piridilo o pirimidilo. En una realización particular, R^3 es 2-piridilo.

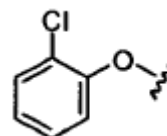
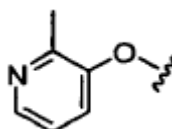
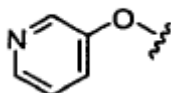
En ciertas realizaciones, R^3 es Cl.

En ciertas realizaciones, R^3 es Br.

30 En ciertas realizaciones, R^3 es CF₃.

En ciertas realizaciones, R^3 es OR⁶. En una realización, R^6 es un Ar² opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R^6 es una hetAr⁴ opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, hetAr⁴ es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo, por ejemplo piridilo. Los ejemplos de grupos R^6 incluyen fenilo, clorofenilo, piridilo y metilpiridilo. Los valores particulares de R^3 cuando se representa por OR⁶ incluyen las estructuras:

35



En ciertas realizaciones, R^3 es OR⁶, en la que R^6 es hetAr⁴.

40 En ciertas realizaciones, R^3 es OR⁶, en la que R^6 es (alquilo C1-6).

En ciertas realizaciones, R^3 es OR^6 , en la que R^6 es $-(alquilo\ C1-6)OH$.

En ciertas realizaciones, R^3 es OR^6 , en la que R^6 es polihidroxi(alquilo C1-6).

En ciertas realizaciones, R^3 es OR^6 , en la que R^6 es $-CH(R^9)-Ar^3$.

En ciertas realizaciones, R^3 es OR^6 , en la que R^6 es $-CH(R^{10})-hetAr^5$.

5 En ciertas realizaciones, R^3 es OR^6 , en la que R^6 es $hetAr^6$.

En ciertas realizaciones, R^3 es OR^6 , en la que R^6 es cicloalquilo (5-6) sustituido con 1-4 OH.

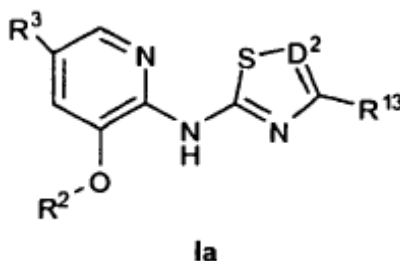
En una realización de la Fórmula I, D^2 es CH.

En una realización de la Fórmula I, D^2 es N.

En una realización de la Fórmula I, L es O.

10 En una realización de la Fórmula I, L es S.

Los compuestos de Fórmula I incluyen también compuestos de fórmula Ia



y sus sales, en la que:

R^{13} es un dihidroxi-alquilo (C2-6) o dihidroxi-cicloalquilo (C5-6);

20 D^2 es N o CH;

R^2 es $hetAr^1$, $hetAr^2$ o $hetAr^3$;

$hetAr^1$ es un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo y opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre (alquilo C1-6), Cl, CF_3 y (alquilo C1-6)OH;

25 $hetAr^2$ es un sistema anillo bicíclico 5,5, 5,6 o 6,6 parcialmente insaturado que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo;

$hetAr^3$ es un anillo heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros, que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo;

R^3 es Cl, Br, CF_3 , arilo, $hetAr^a$, SR^6 u OR^6 ;

$hetAr^a$ es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo;

30 R^6 es Ar^2 , $hetAr^4$, (alquilo C1-6)OH, $CH(R^9)-Ar^3$ o $CH(R^{10})-hetAr^5$;

Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, Cl, CF_3 , CN, OH, O-(alquilo C1-6), $C(=O)OH$, $C(=O)O(alquilo\ C1-6)$, $C(=O)NH(alquilo\ C1-3)N(alquilo\ C1-3)_2$ y $C(=O)NH(alquilo\ C1-3)hetCyc^2$;

35 $hetAr^4$ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno y opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, Cl, CF_3 , CN, OH, O-(alquilo C1-6), $C(=O)OH$, $C(=O)O(alquilo\ C1-6)$, $C(=O)NH(alquilo\ C1-3)N(alquilo\ C1-3)_2$ y $C(=O)NH(alquilo\ C1-3)hetCyc^2$;

Ar^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre F, Cl, Br y alquilo (C1-6);

$hetAr^5$ es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo; y

R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo (C1-6) o CH_2OH .

En ciertas realizaciones de la Fórmula Ia, R^2 es $hetAr^1$.

En ciertas realizaciones de la Fórmula Ia, R^2 es $hetAr^2$.

En ciertas realizaciones de la Fórmula Ia, R^2 es $hetAr^3$.

5 En ciertas realizaciones de la Fórmula Ia, R^3 es Cl.

En ciertas realizaciones de la Fórmula Ia, R^3 es Br.

En ciertas realizaciones de la Fórmula Ia, R^3 es CF_3 .

En ciertas realizaciones de la Fórmula Ia, R^3 es arilo.

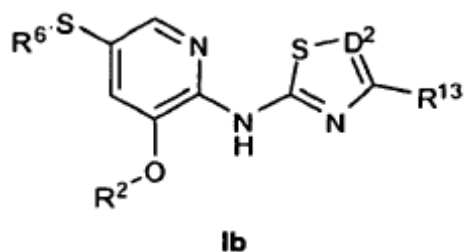
En ciertas realizaciones de la Fórmula Ia, R^3 es $hetAr^a$.

10 En ciertas realizaciones de la Fórmula Ia, R^3 es SR^6 .

En ciertas realizaciones de la Fórmula Ia, R^3 es OR^6 .

Los compuestos de Fórmula I incluyen también compuestos de fórmula **Ib**

15



y sus sales, en la que:

20 R^{13} es 1,2-dihidroxietilo;

D^2 es N o CH;

R^2 es fenilo, piridilo o pirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C1-6); y

25 R^6 es fenilo, piridilo o (alquilo C1-6)OH, en el que dicho fenilo y piridilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo (C1-6).

Se ha encontrado que los compuestos de Fórmula **Ib** han mejorado las propiedades farmacocinéticas. Por ejemplo, se ha encontrado que ciertos compuestos de Fórmula **Ib** tienen una mayor biodisponibilidad oral, una mayor exposición (es decir, mayores niveles en sangre en el tiempo) y/o menor aclaramiento. Además, se ha encontrado que ciertos compuestos de Fórmula **Ib** tienen una mayor solubilidad acuosa.

30 En ciertas realizaciones de la Fórmula **Ib**, R^{13} es (S)-1,2-dihidroxietil.

En ciertas realizaciones de la Fórmula **Ib**, R^{13} es (R)-1,2-dihidroxietil.

En ciertas realizaciones de la Fórmula **Ib**, D^2 es N.

En ciertas realizaciones de la Fórmula **Ib**, D^2 es CH.

En ciertas realizaciones de la Fórmula **Ib**, R^2 es fenilo.

35 En ciertas realizaciones de la Fórmula **Ib**, R^2 es piridilo. En ciertas realizaciones, el grupo piridilo está sustituido con uno o más grupos alquilo (C1-6), por ejemplo uno o más grupos metilo, por ejemplo un grupo metilo. En realizaciones particulares de la Fórmula **Ib**, R^2 se selecciona de entre las estructuras:



- 5 En ciertas realizaciones de la Fórmula **Ib**, R^2 es pirazolilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C1-6). En ciertas realizaciones, R^2 es 1H-pirazolilo. En realizaciones particulares, R^2 es 1H-pirazol-4-ilo. En ciertas realizaciones, el grupo pirazolilo está sustituido con uno o más grupos alquilo (C1-3), por ejemplo uno o más grupos metilo. En realizaciones particulares de la Fórmula **Ib**, R^2 se selecciona de entre las estructuras:



En ciertas realizaciones de la Fórmula **Ib**, R^6 es fenilo.

- 15 En ciertas realizaciones de la Fórmula **Ib**, R^6 es piridilo. En ciertas realizaciones, R^6 es 3-piridilo. En ciertas realizaciones, el piridilo está sustituido con un grupo alquilo (C1-6), por ejemplo un grupo metilo. Los valores particulares para R^6 incluyen pirid-3-ilo y 2-metilpirid-3-ilo.

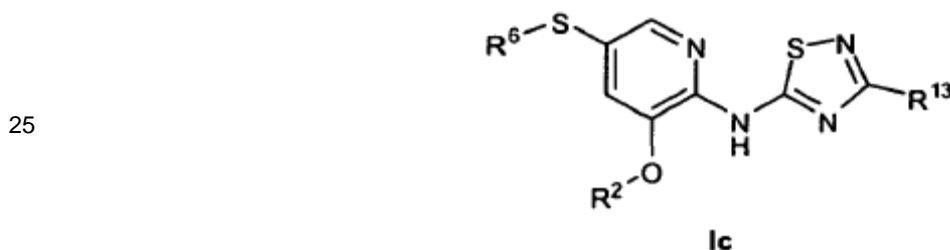
En ciertas realizaciones de la Fórmula **Ib**, R^6 es (alquilo C1-3)OH. Un valor particular es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

En una realización particular de la Fórmula **Ib**:

D^2 es N;

- 20 R^2 es piridilo o pirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos metilo; y
 R^3 es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos metilo.

La Fórmula **I** incluye también un compuesto de la fórmula general **Ic**:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^{13} es dihidroxialquilo (C2-6) o metoxi(dihidroxi alquilo (C3-6));

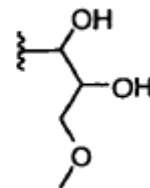
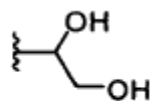
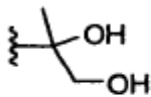
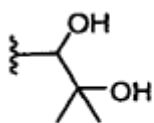
- 30 R^2 es un anillo piridilo o pirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6); y

R^6 es (alcoxi C1-3)(alquilo C1-6)-, ciclopropil(alquilo C1-6)- o piridilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre (alquilo C1-6).

En una realización de la Fórmula **Ic**, R^{13} es dihidroxi alquilo (C2-4) o metoxi(dihidroxi alquilo (C3-4)).

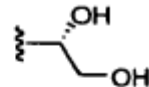
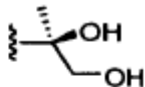
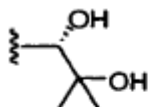
- 35 En una realización de la Fórmula **Ic**, R^{13} es un 1,2-dihidroxi(alquilo C2-4) o metoxi(1,2-dihidroxi alquilo (C3-4)), tal como 3-metoxi-1,2-dihidroxi(alquilo C3-4). En una realización de la Fórmula **Ic**, el carbono alfa del grupo R^{13} está en la configuración S. En otra realización, el carbono alfa del grupo R^{13} está en la configuración R.

En una realización de la Fórmula **Ic**, R^{13} se selecciona de entre las estructuras:

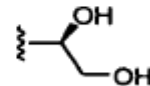
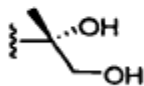
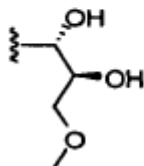


5

Los valores particulares de R^{13} para la fórmula **1c** pueden ser representados por las estructuras:

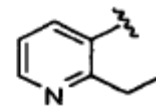
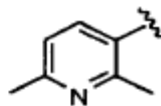
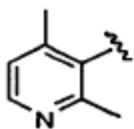
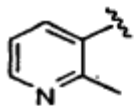


10

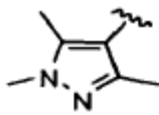
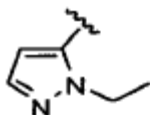


15

En ciertas realizaciones de la Fórmula **1c**, R^2 es pirid-3-ilo, pirazol-4-ilo o pirazol-5-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre (alquilo C1-6), por ejemplo uno o más grupos seleccionados independientemente entre metilo y etilo. Los valores particulares para R^2 incluyen las estructuras:



20



25

En una realización de la Fórmula **1c**, R^6 es (alcoxi C1-3)(alquilo C1-6). En una realización, R^6 es CH_3O -(alquilo C2-3)-. Los valores particulares de R^6 para la Fórmula **1c** incluyen las estructuras:

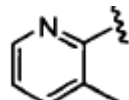
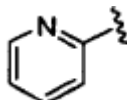


30

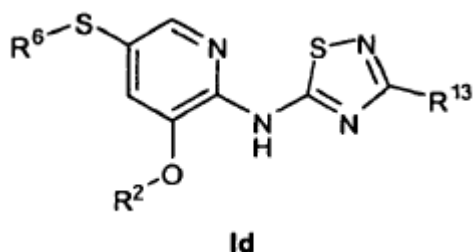
En una realización de la Fórmula **1c**, R es ciclopropil(alquilo C1-6)-. En una realización particular, R^6 es ciclopropilmetilo.

En una realización de la Fórmula **1c**, R^6 es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre (alquilo C1-6). En una realización, R^6 es piridil-2-ilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre (alquilo C1-6), por ejemplo uno o más grupos seleccionados independientemente de entre metilo o etilo. Los valores particulares para R^6 de la Fórmula **1c** incluyen las estructuras:

35



La Fórmula I incluye también un compuesto de la fórmula general **Id**:



o una sal farmacéuticamente aceptable, en la que:

R^{13} es un 1,2-dihidroxi alquilo (C2-6) o un metoxi(1,2-dihidroxi alquilo (C3-6));

R^2 es pirid-3-ilo, pirazol-4-ilo o pirazol-5-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6); y

R^6 es metoxi(alquilo C2-3), ciclopropilmetilo o piridil-2-ilo opcionalmente sustituido con (alquilo C1-6).

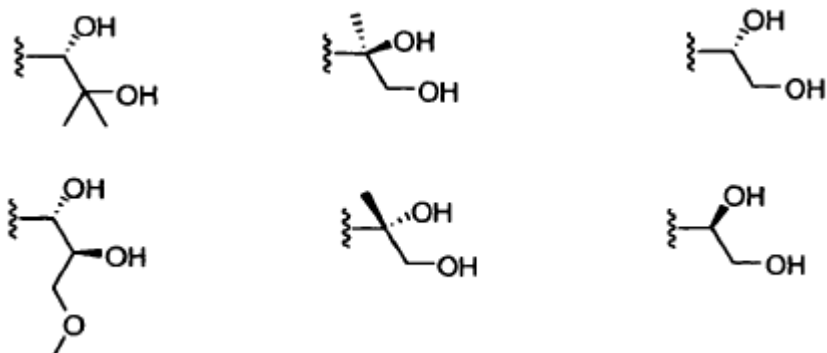
En una realización de la Fórmula **Id**, el carbono alfa del grupo R^{13} está en la configuración S. En otra realización, el carbono alfa del grupo R^{13} está en la configuración R.

En una realización de la Fórmula **Id**, R^{13} es un 1,2-dihidroxi alquilo (C2-4) o un metoxi(1,2-dihidroxi alquilo (C3-4)), tal como 3-metoxi-1,2-dihidroxi(alquilo C3-4).

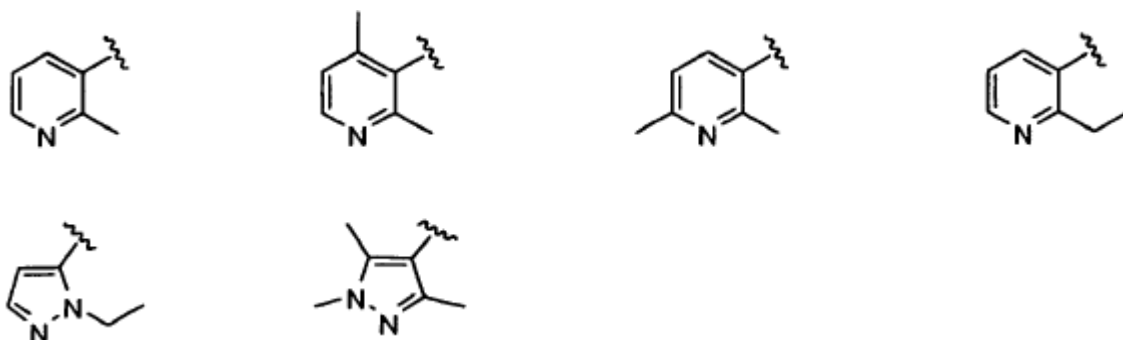
En una realización de la Fórmula **Id**, R^{13} se selecciona de entre las estructuras:



Los valores particulares de R^{13} para la Fórmula **Id** pueden ser representados por las estructuras:



En ciertas realizaciones de la Fórmula **Id**, R^2 está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de entre (alquilo C1-6), por ejemplo uno a tres grupos seleccionados independientemente de entre metilo y etilo. Los valores particulares para R^2 incluyen las estructuras:



En ciertas realizaciones de la Fórmula **Id**, R^6 es metoxi(alquilo C2-3). Los valores particulares incluyen las estructuras:



En ciertas realizaciones de la Fórmula **Id**, R es ciclopropilmetilo.

En ciertas realizaciones de la Fórmula **Id**, R^6 es piridil-2-ilo opcionalmente sustituido con (alquilo C1-6), por ejemplo metilo o etilo. Los valores particulares para R^6 de la Fórmula **Id** incluyen las estructuras:



Se ha encontrado que los compuestos de las Fórmulas **Ic** e **Id** tienen propiedades particularmente inesperadas y deseables. Por ejemplo, los compuestos tienen una solubilidad suficiente, incluyendo un pH bajo, para tener una farmacocinética proporcional a la dosis. Los compuestos de las Fórmulas **Ic** e **Id** tienen también una actividad superior en presencia de proteínas de plasma (es decir, en presencia de un 4% de HSA) cuando se ensayan en el ensayo descrito en el Ejemplo A.

Los compuestos de las Fórmulas **Ic** e **Id** tienen también inesperadamente un aclaramiento bajo a través de reacciones de conjugación. La principal ruta de aclaramiento de los compuestos de las Fórmulas **Ic** e **Id** es a través de la oxidación hepática de la fracción S-SR⁶ y no conjugación a y/u oxidación de la fracción diol. Esta propiedad reduce la probabilidad de saturación de un mecanismo de aclaramiento; permitiendo una buena previsibilidad de los niveles en sangre del compuesto activo y contribuyendo a la farmacocinética proporcional a la dosis.

Además, los compuestos de las Fórmulas **Ic** e **Id** consiguen inesperadamente una alta AUC oral (área bajo la curva concentración de fármaco en plasma-tiempo después de una dosis oral baja), lo que resulta en que una mayor cantidad del compuesto está disponible para la unión a la enzima glucoquinasa. Junto con la farmacocinética lineal y proporcional a la dosis, esto permite que las concentraciones terapéuticas del compuesto se consigan de una manera predecible.

La proporcionalidad de la dosis y la alta exposición de los compuestos de las Fórmulas **Ic** e **Id** proporcionan parámetros farmacocinéticos que no cambiarán cuando se administren dosis diferentes o cuando el fármaco se administre a través de diferentes vías de administración o en dosis únicas o múltiples. Como resultado, los pacientes tienen menos probabilidades de recibir una sobredosis cuando las dosis se aumentan ligeramente. Además, se necesitarán dosis bajas para conseguir la eficacia terapéutica.

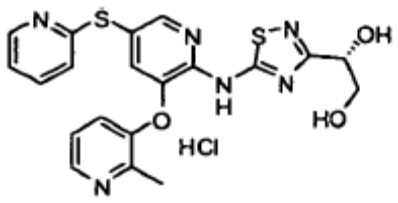
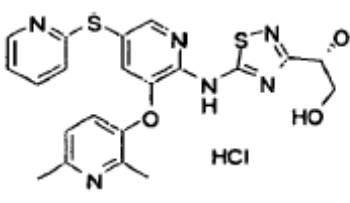
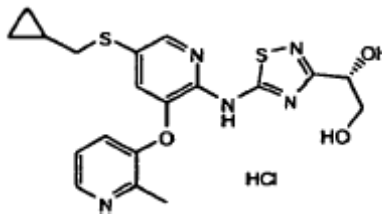
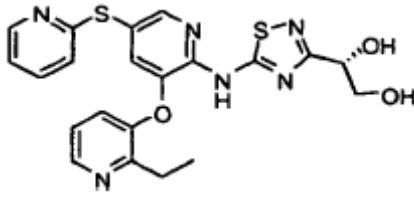
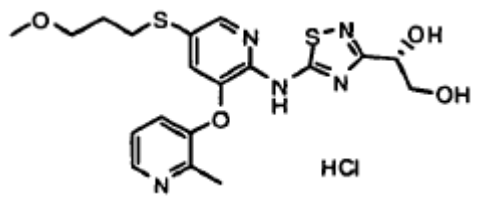
En contraste, los fármacos con no linealidad pueden tener una menor biodisponibilidad oral debido a varias razones posibles, incluyendo cuando la concentración de fármaco se aproxima al límite de solubilidad del fármaco en el tracto GI, o un sistema de transporte saturable para la absorción o una mayor biodisponibilidad oral debido a un metabolismo saturable a altas concentraciones.

Los ejemplos particulares de los compuestos de las Fórmulas **Ic** e **Id** se proporcionan en La Tabla 1, que incluye también valores para la AUC oral (a 10 mg/kg) cuando se ensayan en el ensayo descrito en el Ejemplo B. Se encontró que los compuestos de la Tabla 1 tenían un valor EC₅₀ menor de 1 μ M cuando se ensayaron en 4% de HSA según el ensayo descrito en el Ejemplo A.

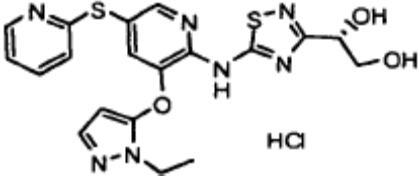
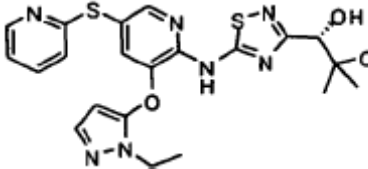
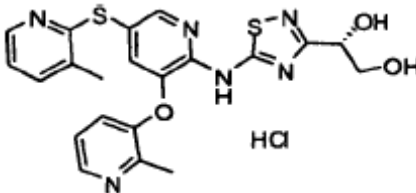
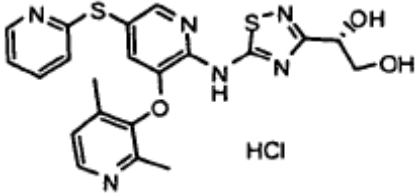
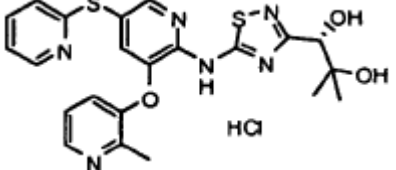
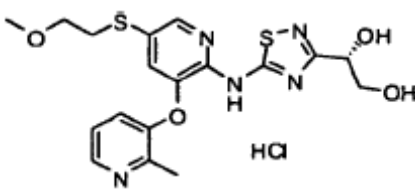
Los ejemplos particulares de compuestos de las Fórmulas **1c** e **1d** se proporcionan en La Tabla 1, que proporciona también valores para la AUC oral (a 10 mg/kg) cuando se ensayan en el ensayo descrito en el Ejemplo B. Se encontró que los compuestos de la Tabla 1 tenían un valor EC_{50} menor de 1 μ M cuando se ensayaron en 4% de HSA según el ensayo descrito en el Ejemplo A.

5

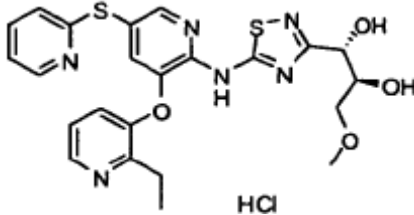
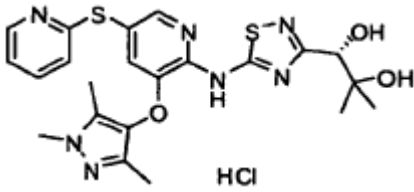
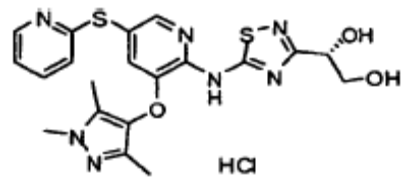
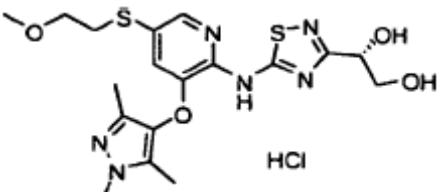
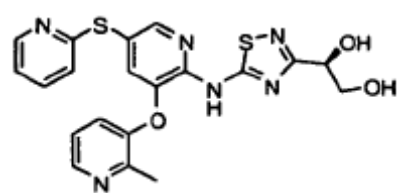
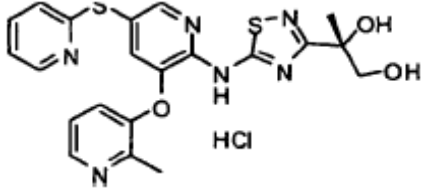
Tabla 1

Nº de ejemplo	Estructura	Indicador AUC*
134		+++
135		++
136		+++
137		++
138		+

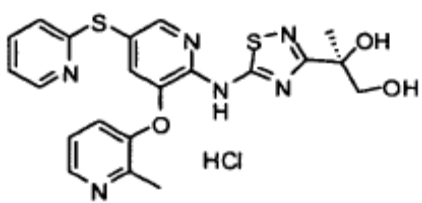
(Cont.)

139		++++
140		++++
141		+
142		+
143		++++
144		++

(Cont.)

145	 HCl	++
146	 HCl	+++
147	 HCl	+
148	 HCl	+
149	 HCl	++
150	 HCl	+++

(Cont.)

151		++++
<p>* Indicador:</p> <p>+ AUC = 1-5 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$</p> <p>++ ABC = 5.10 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$</p> <p>+++ AUC = 10-20 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$</p> <p>++++ AUC \Rightarrow 20 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$</p>		

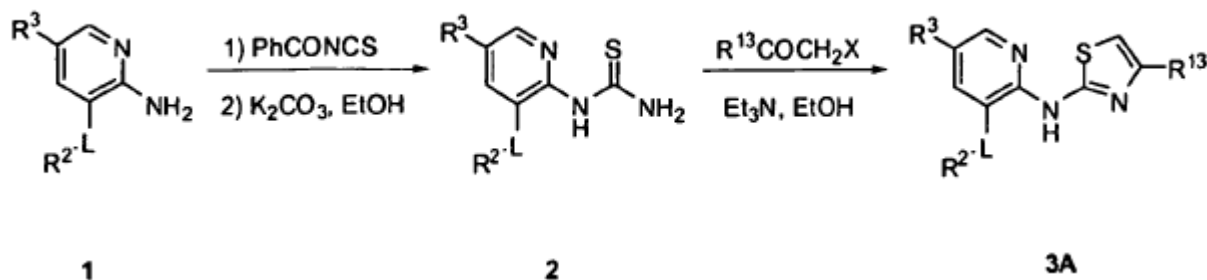
Se apreciará que ciertos compuestos según la invención pueden contener uno o más centros de asimetría y por lo tanto pueden ser preparados y aislados en una mezcla de isómeros, tal como una mezcla racémica, o en una forma enantioméricamente pura.

Se apreciará además que los compuestos de Fórmula I o sus sales pueden ser aislados en forma de solvatos, y consiguientemente, que cualquiera de dichos solvatos está incluido en el alcance de la presente invención.

Los compuestos de Fórmula I incluyen sus sales farmacéuticamente aceptables. Además, los compuestos de Fórmula I incluyen también otras sales de dichos compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como intermedios para la preparación y/o la purificación de compuestos de Fórmula I y/o la separación de los enantiómeros de los compuestos de Fórmula I.

Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados mediante rutas sintéticas que incluyen procedimientos análogos a los bien conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en la presente memoria. Los materiales de partida están generalmente disponibles a partir de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente usando procedimientos bien conocidos por las personas con conocimientos en la materia (por ejemplo, preparados mediante los procedimientos descritos generalmente en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluyendo suplementos).

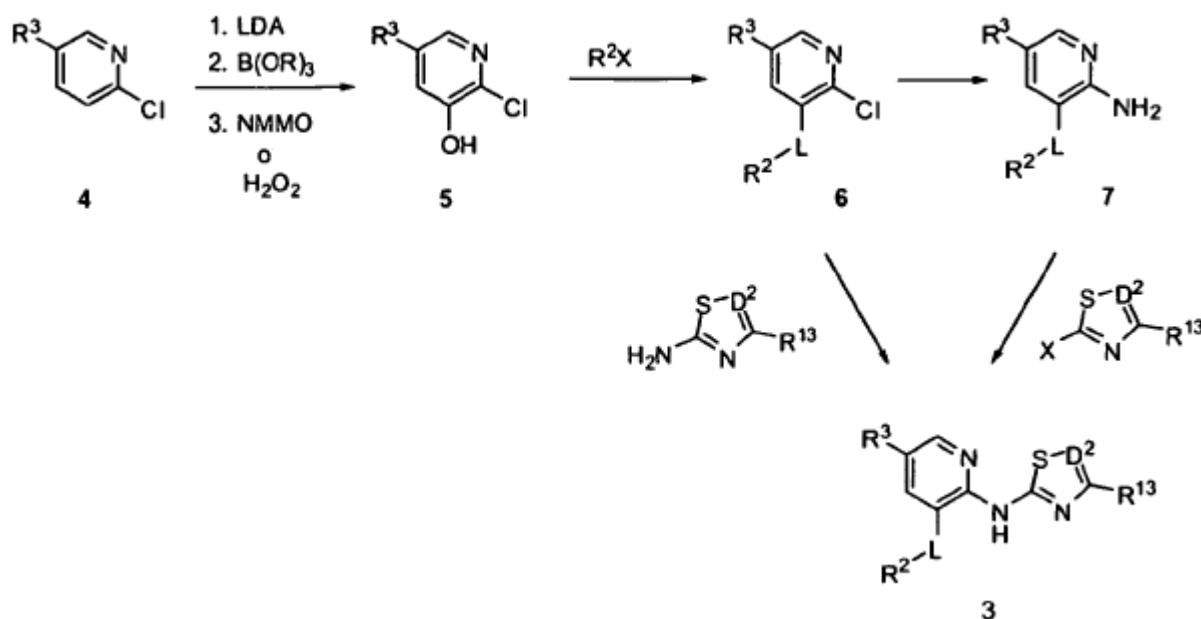
Con propósitos ilustrativos, los Esquemas A-S muestran procedimientos generales para la preparación de los compuestos de la presente invención así como los intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos a continuación.

Esquema A

El Esquema A muestra un procedimiento de preparación de los compuestos (3A) de la Fórmula I. Para preparar el compuesto (3A), un 2-aminoheterociclo (1) se hace reaccionar con benzoilisotiocianato obteniendo un intermedio benzoiltiourea, que se hidroliza a la tiourea (2) con una base tal como, pero sin limitarse a, carbonato de potasio en un disolvente adecuado tal como, pero sin limitarse a, etanol. Como alternativa, el aminoheterociclo (1) se puede tratar con

una isotiocianato de amonio o inorgánico, por ejemplo, procedimiento de Meckler, en presencia de un ácido obteniendo la tiourea (2) en una etapa. El tratamiento de la tiourea (2) con una α -halocetona $R^{13}COCH_2X$, en la que $X = OTs, Cl, Br, I$ o NR_3 (en la que $R =$ alquilo C_1-C_6), en una base adecuada tal como trietilamina, base de Hunig, DBU, carbonato alcalino, hidróxido de sodio, etc., y un disolvente adecuado tal como etanol proporciona el tiazol (3A). Si la α -halo cetona $R^{13}COCH_2X$ deseada no está comercialmente disponible, se puede preparar mediante diversos procedimientos conocidos por las personas con conocimientos en la materia. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, la bromación de metil cetonas sintetizadas comercialmente o de manera sencilla (Tetrahedron (1970) 5.611 a 5.615; Organic Synthesis (1946) 13-15; Tetrahedron (1990) 2.943-2.964), el tratamiento con diazometano de cloruros de carbonilo, la oxidación de 1-cloro-2-alcoholes, la bromación de silil enol éteres o la halogenación de β -ceto ésteres seguido por descarboxilación. Después de la formación del tiazol (3A), pueden eliminarse los grupos protectores, si están presentes.

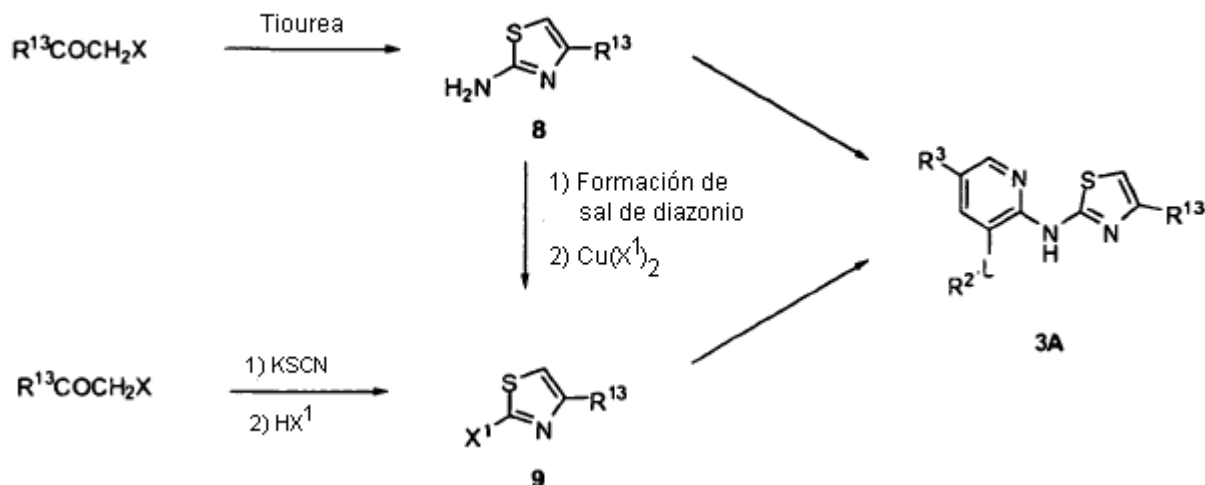
Esquema B



El Esquema B muestra un procedimiento alternativo de preparación de un compuesto de Fórmula I. Según el Esquema B, el haluro de heteroarilo hidroxilado (5) (si no está disponible comercialmente) se puede preparar a partir de haluro de heteroarilo (4) mediante: 1) orto metalación con LDA u otra base adecuada; 2) la conversión del anión al boronato a través de una reacción con $B(OR)_3$, y 3) la oxidación del boronato con un oxidante adecuado tal como óxido de N-metilmorfolina o peróxido de hidrógeno. Las especies orto metaladas pueden ser inactivadas también con $(TMSO)_2$ obteniendo el material hidroxilado (5) directamente tras un tratamiento ácido. El compuesto heteroaromático hidroxilado (5) se puede alquilar con R^2X en presencia de una base tal como, pero sin limitarse a, carbonato de cesio o hidruro de sodio y en un disolvente adecuado tal como, pero sin limitarse a, DMF obteniendo el compuesto (6). El compuesto (6) puede ser convertido al compuesto (7) mediante el procedimiento de Hartwig et al. (para un ejemplo de esta transformación mediante analogía véase: Organic Letters (2001) 2.729-2.732), o mediante un tratamiento con un catalizador de Pd y benzofenona imina, o mediante calentamiento en presencia de amoníaco (o NH_2PG en la que PG es un grupo protector).

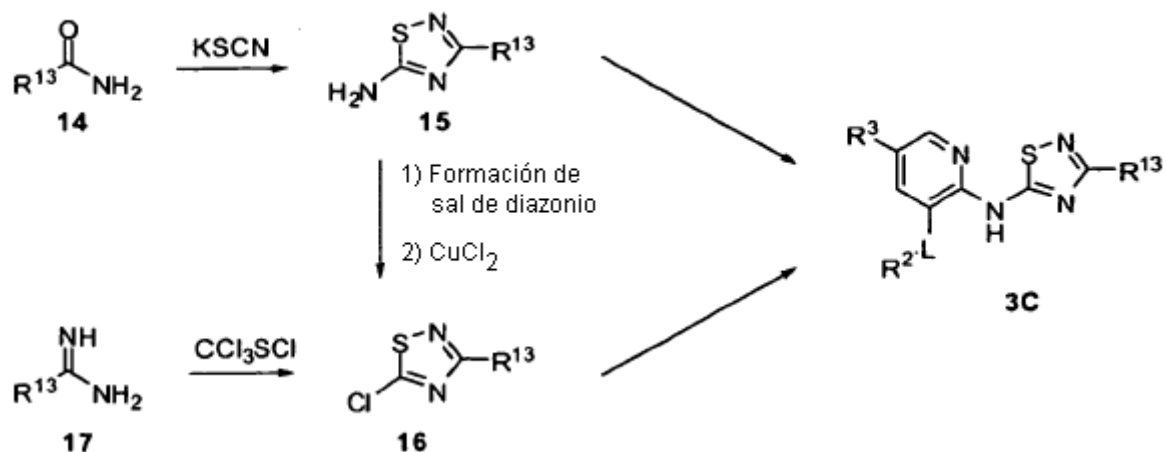
El compuesto (7) puede ser convertido al compuesto (3) de la Fórmula I tras una reacción con un tiazol sustituido con halo o tiazol sustituido con halo en presencia de un catalizador básico o un catalizador de metal (por ejemplo, cobre o paladio). Como alternativa, el compuesto (6) puede convertirse directamente a un compuesto (3) de Fórmula I tras un tratamiento con un tiazol sustituido con amino o un tiazol sustituido con amino mediante catálisis básica o mediante catálisis de paladio o cobre, es decir, la reacción Buchwald. Después de la formación del compuesto (3), pueden eliminarse los grupos protectores, si están presentes.

Esquema C



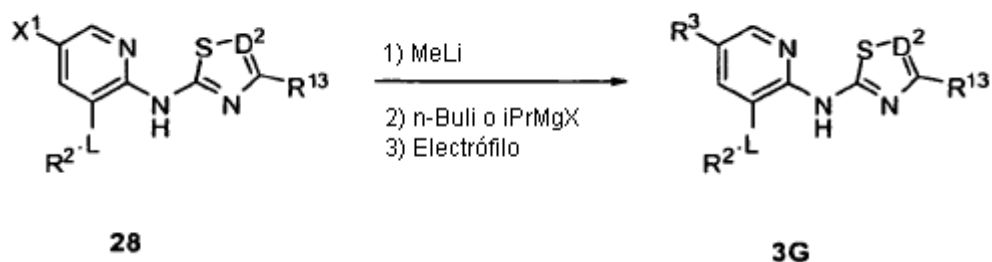
El Esquema C muestra un procedimiento de preparación de productos intermedios 2-aminotiazol y 2-halotiazol (8) y (9), respectivamente, que son adecuados para su uso en la preparación de compuestos de Fórmula I tal como se muestra en el Esquema B. Según el Esquema C, α -halocetona $R^{13}COCH_2X$ se puede tratar con tiourea en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio o trietilamina en un disolvente apropiado tal como DMF o etanol obteniendo aminotiazol (8). El aminotiazol (8) puede convertirse en un intermedio sal de diazonio mediante numerosos procedimientos incluyendo, pero sin limitarse a, un tratamiento con nitrito de sodio en ácido o isobutílnitrito. El tratamiento de la sal de diazonio in situ con $Cu(X^1)_2$ ($X^1 = Cl$ o Br) o HBr proporciona el 2-halotiazol (9) correspondiente. Como alternativa, usando el procedimiento sintético Hantzsch, la α -halocetona $R^{13}COCH_2X$ puede tratarse, en primer lugar, con KSCN, a continuación, con HX en la que X es Cl o Br , obteniendo el 2-halotiazol (9). Los compuestos de 2-halotiazol (8) y (9) pueden convertirse al compuesto (3A) mediante los procedimientos mostrados en el Esquema B.

Esquema D



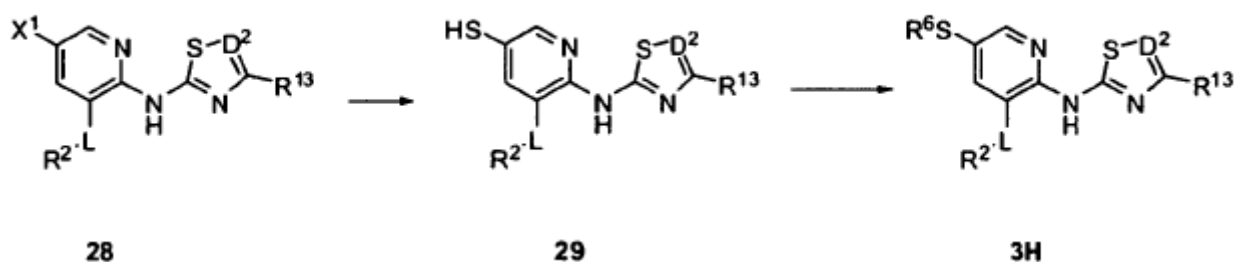
El esquema D muestra un procedimiento de preparación de intermedios 5-amino-1,2,4-thiadiazol y 5-cloro-1,2,4-thiadiazol (15) y (16), respectivamente, que son adecuados para su uso en la preparación de compuestos de Fórmula I tal como se muestra en el Esquema B. Según el Esquema D, la amida primaria (14) puede convertirse en 5-amino-1,2,4-thiadiazol (15) calentando con KSCN en un disolvente apropiado tal como metanol o etanol (Adv. Heterocycl. Chem., (1982) 32, 285). La formación de la sal de diazonio del compuesto (15), seguido por un tratamiento de la sal de diazonio in situ con $CuCl_2$ proporciona el 5-cloro-1,2,4-thiadiazol (16) correspondiente. El derivado de bromo correspondiente puede ser sintetizado también mediante el uso de $CuBr_2$. Como alternativa, una reacción de amidina (17) con mercaptano de perclorometilo proporciona 5-cloro-1,2,4-thiadiazol (16) (Bioorg. Med. Chem., (2003) 11, 5.529-5.537). Los intermedios (15) y (16) pueden convertirse al compuesto (3C) de Fórmula I mediante los procedimientos mostrados en el Esquema B.

Esquema E



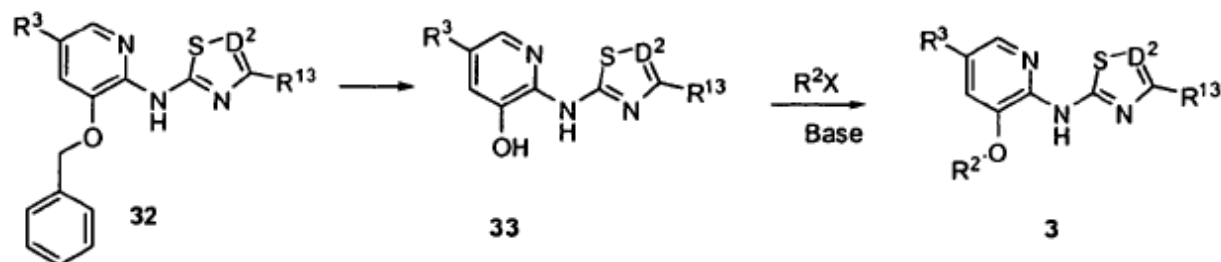
El Esquema E muestra un procedimiento alternativo de preparación del compuesto (3G) de Fórmula I. Según el Esquema E, el heterociclo (28) halo sustituido (preparado mediante el procedimiento del Esquema A o B) en el que X' es Cl, Br o I, se trata, en primer lugar, con una cantidad apropiada de solución de metil litio para eliminar un protón o protones intercambiables y, a continuación, es transmetalado con un reactivo de alquil litio tal como n-BuLi, sec-butil o tert-butil litio, o un reactivo de Grignard tal como, i-PrMg-haluro. A continuación, el anión resultante se inactiva con un electrófilo obteniendo el compuesto (3G). Después de la formación del compuesto (3G), pueden eliminarse los grupos protectores, si están presentes.

Esquema F



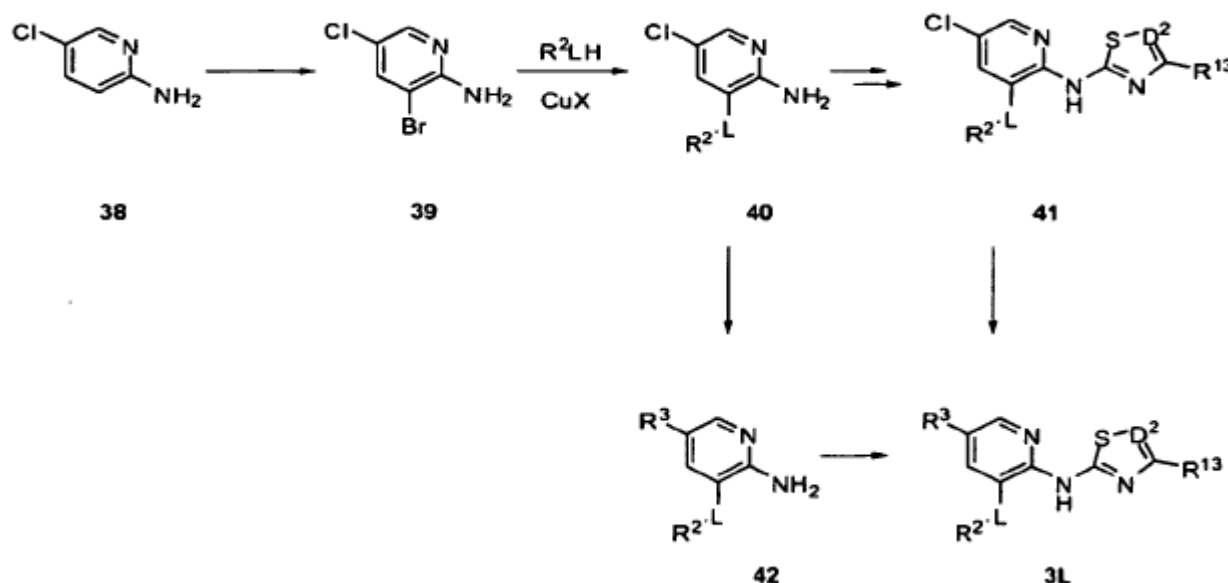
El Esquema F muestra un procedimiento de preparación de compuestos (3H) de Fórmula I a partir de un heterociclo (28) sustituido con halo. Según el Esquema F, el heterociclo (28) sustituido con halo, preparado mediante el procedimiento del Esquema A o B, puede ser convertido a un tiol (29) mediante uno de entre varios procedimientos. Según un procedimiento, el heterociclo (28) sustituido con halo se trata, en primer lugar, con una cantidad apropiada de solución de metil litio para eliminar el protón o protones intercambiables y, a continuación, es transmetalado con un reactivo de alquil litio tal como n-BuLi, sec-butil o tert-butil-litio, o un reactivo de Grignard tal como, i-PrMg-haluro. El anión resultante se inactiva con cualquiera de entre azufre elemental o peróxido de bis (trimetilsililo) para formar el compuesto (29) sustituido con mercapto correspondiente. Como alternativa, el haluro (28) puede convertirse bajo condiciones mediadas por Pd a tiol (29) utilizando triisopropilsilanotiolato de potasio (Tetrahedron Letters (1994) 3.225-3.226). El tiol puede hacerse reaccionar con una diversidad de electrófilos usando condiciones de reacción estándar obteniendo el éter (3H) correspondiente de Fórmula I. Los electrófilos adecuados incluyen, pero no se limitan a, haluros de heteroarilo activados tales como, pero sin limitarse a, 2-fluorocianobenceno, 4-fluorocianobenceno, 2-fluoronitrobenceno, 4-fluoronitrobenceno, 2-cloro-4-nitropiridina, 2-halopiridina, 2-halopirimidina, 4-halopirimidina, haluros de arilo y haluros de heteroarilo. Después de la formación del compuesto (3H), los grupos protectores pueden eliminarse, si están presentes.

Esquema G



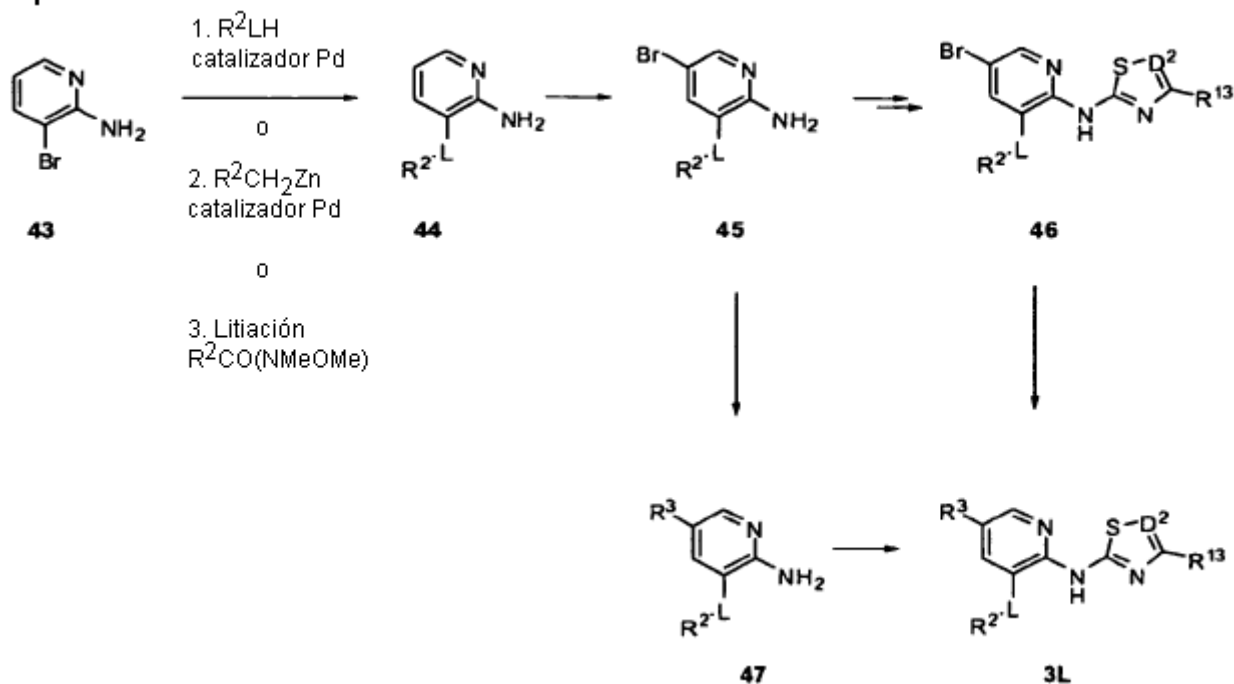
El esquema G muestra un procedimiento alternativo de adición del enlazador OR^2 a un heterociclo núcleo obteniendo un compuesto (3) de la Fórmula I. Según el esquema G, un éter bencílico (32), preparado mediante el procedimiento del Esquema A o B, puede convertirse al heterociclo (33) sustituido con hidroxilo, por ejemplo mediante hidrólisis con un ácido fuerte (por ejemplo, HCl 6N) o mediante hidrogenación (por ejemplo, H_2 o formato de amonio en presencia de un catalizador de metal). La alquilación del heterociclo hidroxilado (33) con R^2X , en la que $X = F, Cl, Br, I$ o NR_3 (en la que R es alquilo C_1-C_6), en presencia de una base tal como, pero sin limitarse a, carbonato de cesio, en un disolvente adecuado tal como, pero sin limitarse a, DMF, o mediante catálisis de cobre o paladio (es decir, la reacción Ullman) proporciona el compuesto (3) de la Fórmula I. Después de la formación del compuesto (3), los grupos protectores pueden eliminarse, si están presentes.

Esquema H



El Esquema H muestra un procedimiento alternativo de preparación de un compuesto (3L) de la Fórmula I. Según el Esquema H, la 2-aminopiridina (38) es bromada regioselectivamente con un agente de bromación adecuado, tal como NBS o bromo obteniendo el compuesto (39). El compuesto bromado puede ser convertido al compuesto (40) tras una reacción con R^2LH (en la que L es O) en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio, hidruro de sodio o trietilamina en presencia de un catalizador metálico (es decir, CuI o Pd_2dba_3) en un disolvente adecuado tal como DMSO o DMF. El producto clorado (40) puede convertirse al compuesto (41) mediante el procedimiento del Esquema A, B o L. El compuesto (41) puede convertirse en un compuesto 5-sustituido (3L) de Fórmula I mediante el procedimiento del Esquema E o F. Como alternativa, la 2-aminopiridina clorada (40) puede convertirse en un compuesto 5-sustituido (42) mediante el procedimiento del Esquema E o F y, a continuación, el grupo tiazolilo o tiadiazolilo puede añadirse al compuesto (42) mediante el procedimiento del Esquema A, B o L obteniendo el compuesto (3L). Después de la formación del compuesto (3L), los grupos protectores pueden eliminarse, si están presentes.

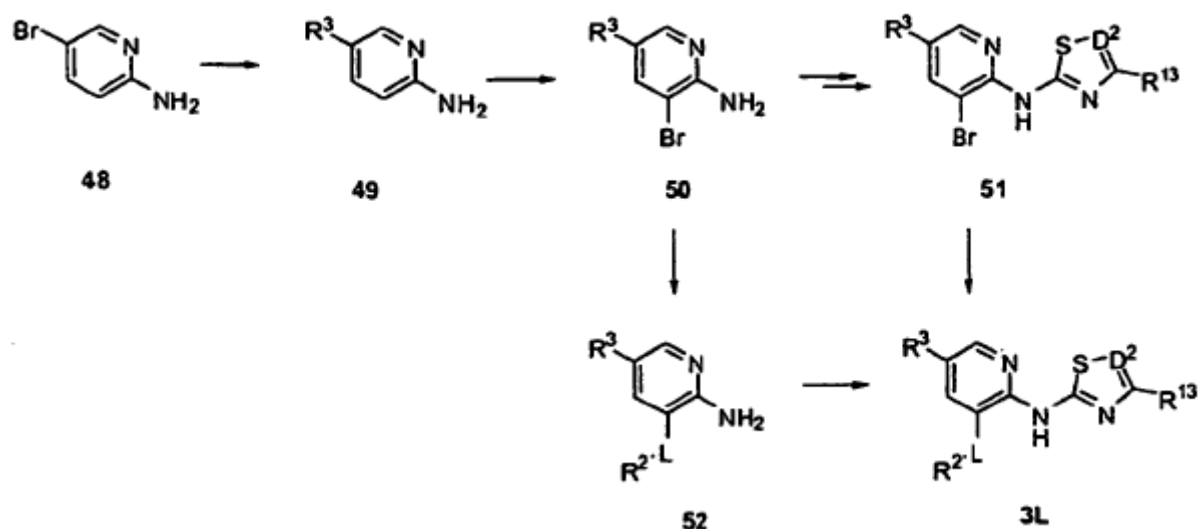
Esquema I



El Esquema I muestra un procedimiento alternativo de preparación de un compuesto (3L) de la Fórmula I. Según el Esquema I, la reacción del compuesto (43) con R^2LH (en la que L es O) en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio o hidruro de sodio, ya sea con o sin un catalizador de metal (es decir, Pd_2dba_3 o CuI) en DMSO o DMF proporciona el compuesto (44) en el que L es O.

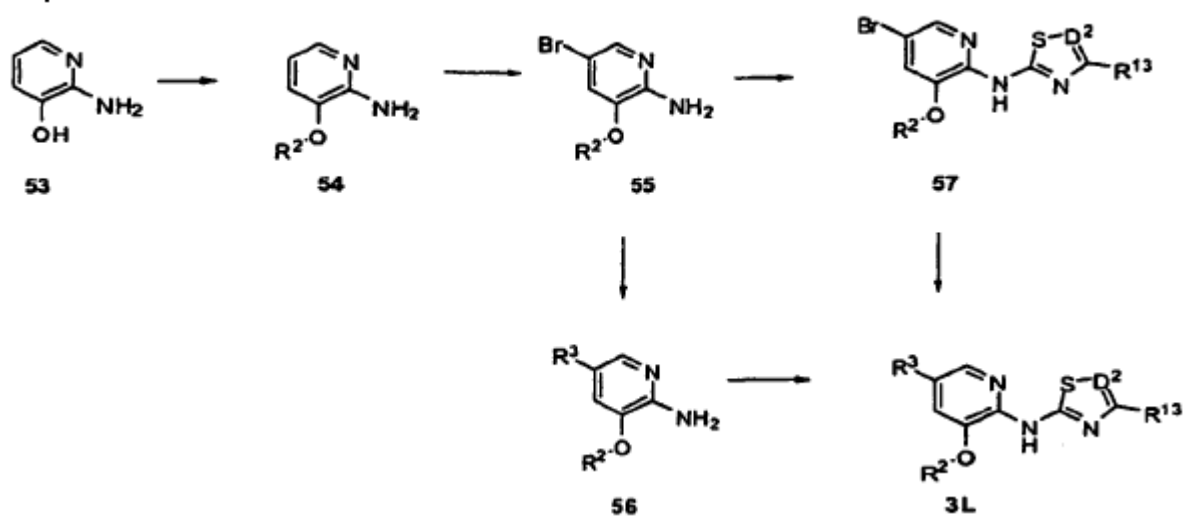
A continuación, la 2-aminopiridina (44) es bromada regioselectivamente con un agente de bromación adecuado, tal como NBS o bromo obteniendo el compuesto (45). El producto bromado (45) puede convertirse en el compuesto (46) mediante el procedimiento del Esquema A, B o L. El compuesto (46) puede convertirse en compuestos 5-sustituidos (3L) de Fórmula I mediante el procedimiento del Esquema E o F. Como alternativa, la 2-aminopiridina bromada (45) puede convertirse en un compuesto 5-sustituido (47) mediante el procedimiento del Esquema E o F y, a continuación, el grupo tiazolilo o tiadiazolilo puede añadirse al compuesto (47) mediante el procedimiento del Esquema A, B o L obteniendo el compuesto (3L). Después de la formación del compuesto (3L), los grupos protectores pueden eliminarse, si están presentes.

Esquema J



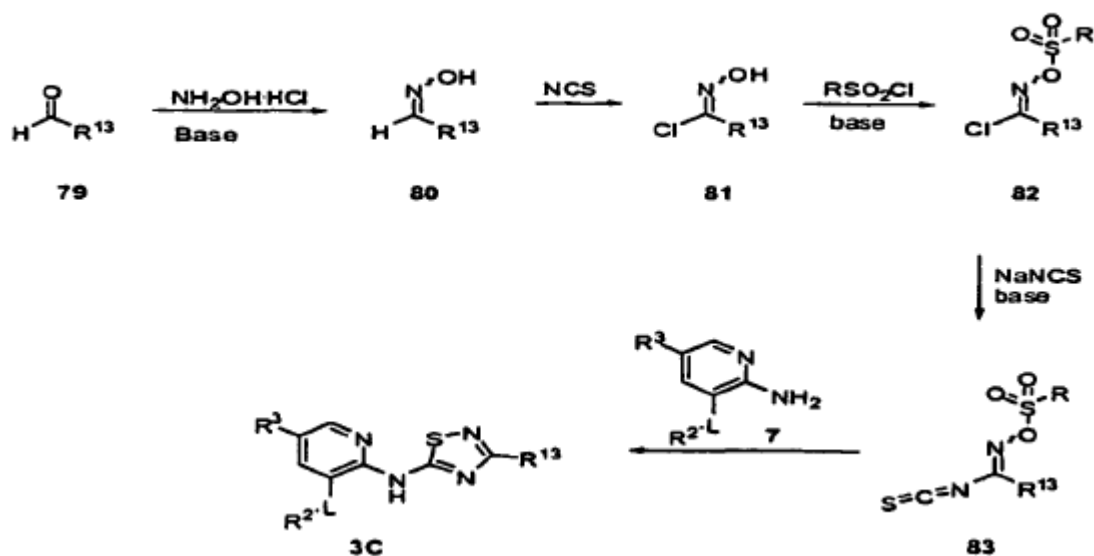
El Esquema J muestra un procedimiento alternativo de preparación de un compuesto (3L) de la Fórmula I. Según el Esquema K, la reacción del compuesto (48) (que si no está disponible comercialmente puede prepararse a partir de aminopiridinas comerciales mediante bromación regioselectiva) en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio o carbonato de cesio y con o sin un catalizador de metal (por ejemplo, Pd_2dba_3 o CuI) en DMSO o DMF proporciona el compuesto (49) mediante un procedimiento tal como: sustitución ipso usando R^6SH ; formación Buchwald de tioéter con R^6SH , etc., según procedimientos bien conocidos en la literatura. A continuación, la 2-aminopiridina (49) es bromada regioselectivamente con un agente de bromación adecuado, tal como NBS o bromo obteniendo el compuesto (50). El producto bromado (50) puede convertirse en el compuesto (51) mediante el procedimiento del Esquema A, B o J. El compuesto (51) puede convertirse en compuestos 5-sustituídos (3L) de la Fórmula 1 mediante formación Buchwald de éter con R^2OH . Como alternativa, la 2-aminopiridina bromada (50) puede convertirse, en primer lugar, en el compuesto (52) mediante la química Buchwald, y el compuesto (52) puede convertirse en el compuesto (3L) mediante el procedimiento del Esquema A, B o L. Después de la formación del compuesto (3L), los grupos protectores pueden eliminarse, si están presentes.

Esquema K



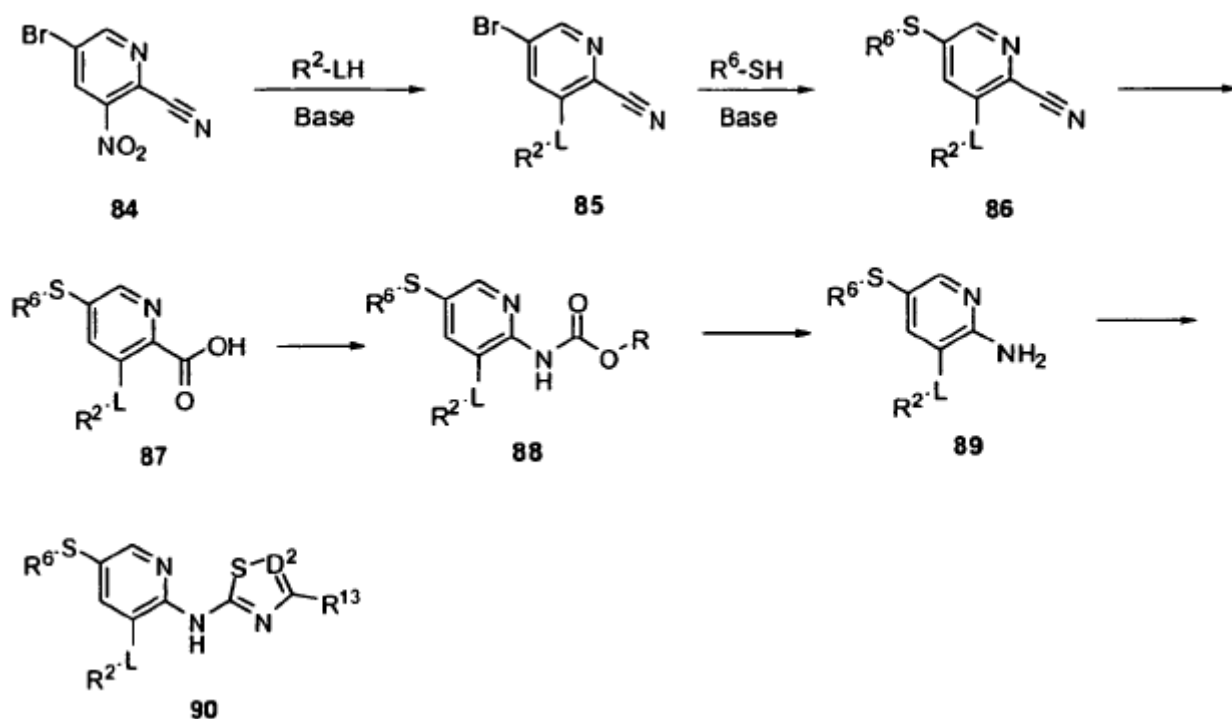
El Esquema K muestra un procedimiento alternativo de preparación de un compuesto (3L) de Fórmula I. El tratamiento del compuesto (53) con R^2X en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio o hidruro de sodio, con o sin un catalizador de metal, proporciona el compuesto 54. Posteriormente, el compuesto (54) puede ser bromado regioselectivamente obteniendo el compuesto (55). Este compuesto puede convertirse en el compuesto (56) mediante los procedimientos descritos en los Esquemas E o F. A continuación, el compuesto (56) se convierte en el compuesto (3L) mediante los procedimientos en los esquemas A, B o L. Como alternativa, el compuesto (55) puede convertirse en el compuesto (57) mediante los procedimientos en los esquemas A, B o L y, a continuación, puede convertirse en el compuesto (3L) mediante los procedimientos en los Esquemas E o F. Después de la formación del compuesto (3L), pueden eliminarse los grupos protectores, si están presentes.

Esquema L



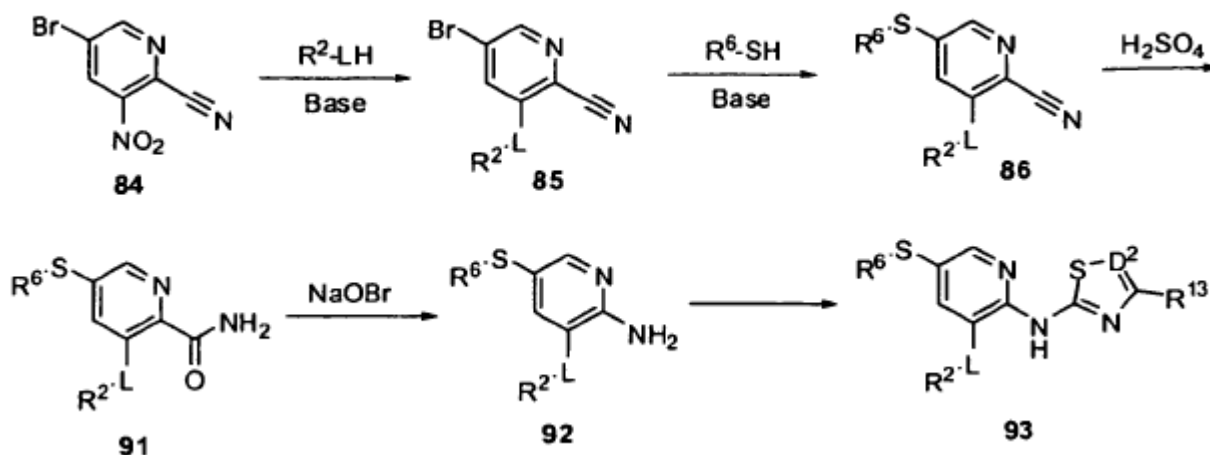
El Esquema L muestra un procedimiento alternativo de producción de compuestos de la Fórmula **3C** en la que D^2 es N. La formación de oxima (**80**) a partir de aldehído (**79**) permite la cloración con N-clorosuccinimida en un disolvente adecuado, tal como DMF, para producir el compuesto (**81**). El compuesto (**81**) se sulfona con un cloruro de sulfonilo que tiene la fórmula $\text{R}'\text{SO}_2\text{Cl}$ en la que R' es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ (por ejemplo, metilo) o arilo opcionalmente sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ (por ejemplo, toliilo) en presencia de una base, tal como, pero sin limitarse a, trietilamina, obteniendo el compuesto (**82**) (véase, por ejemplo, Gibbons, L. patente US Nº 3.983.246). La reacción del compuesto (**82**) con una sal de tiocianato, tal como NaNCS , en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, y en presencia de una base, tal como, pero sin limitarse a, piridina, proporciona el intermedio activado (**83**) (véase, por ejemplo, Takeuchi, K., JP 2001081084). El intermedio (**83**) se puede hacer reaccionar in situ con un heterociclo amino apropiado (**7**) obteniendo el compuesto (**3C**) de la Fórmula I. Después de la formación del compuesto (**3C**), los grupos protectores pueden eliminarse, si están presentes.

Esquema M



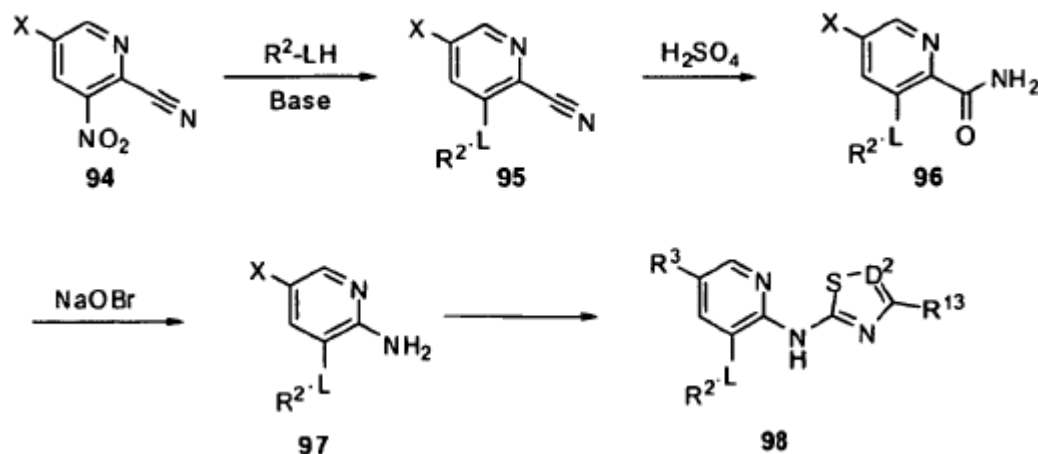
El Esquema M muestra un procedimiento alternativo para la construcción de compuestos de Fórmula I. A partir de la 2-cianopiridina (84) comercialmente disponible, puede conseguirse un desplazamiento nucleófilo selectivo con compuestos de la Fórmula R^2LH y una base apropiada, tal como hidruro de sodio, en un disolvente adecuado, tal como DMF obteniendo el compuesto (85). La adición de un segundo nucleófilo que tiene la fórmula R^6SH , en condiciones similares, proporciona la 2-cianopiridina (86) funcionalizada. La hidrólisis del nitrilo puede ocurrir bajo muchas condiciones, siendo preferente NaOH en etanol acuoso, obteniendo el picolinato (87). Una transposición de Curtius en presencia de un alcohol apropiado proporciona el carbamato (88). El carbamato puede eliminarse usando diversas condiciones, dependiendo del alcohol usado en la etapa anterior, obteniendo la 2-aminopiridina (89). Usando los procedimientos descritos en los Esquemas A, B o L, el compuesto (90) de la Fórmula I puede sintetizarse a partir del compuesto (89). Después de la formación del compuesto (90), los grupos protectores pueden eliminarse, si están presentes.

Esquema N



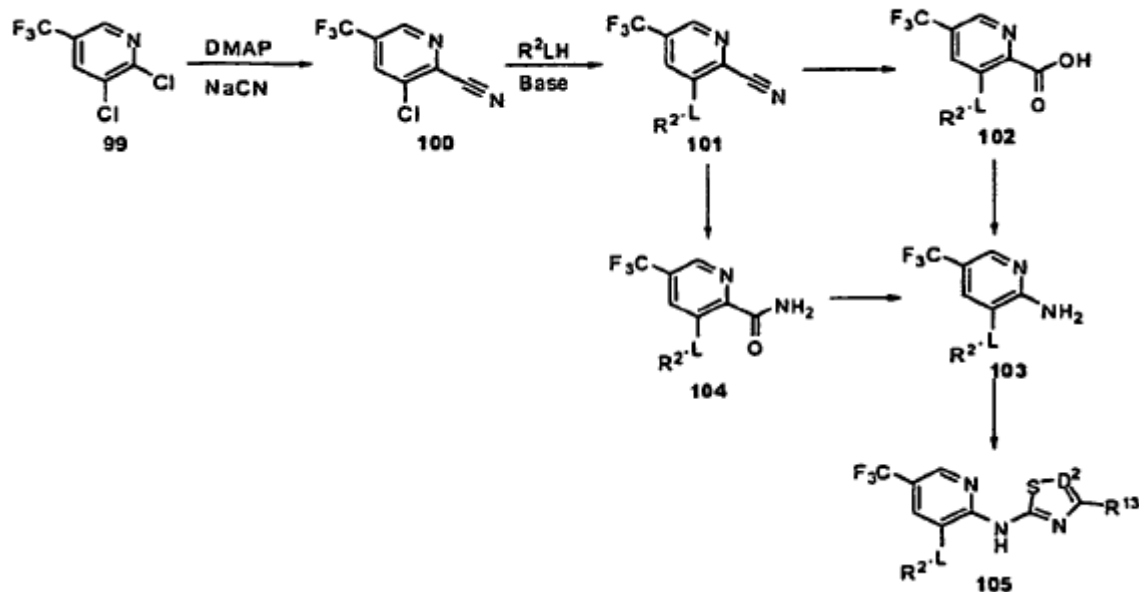
El Esquema N muestra otro procedimiento alternativo para la construcción de compuestos de Fórmula I. A partir del 5-bromo-3-nitropicolonitrilo (84), disponible comercialmente, puede conseguirse un desplazamiento nucleófilo selectivo con compuestos de la Fórmula R^2LH y una base apropiada, tal como hidruro sódico, en un disolvente adecuado, tal como DMF obteniendo el compuesto (85). La adición de un segundo nucleófilo que tiene la fórmula R^6SH , en condiciones similares, proporciona la 2-cianopiridina (86) funcionalizada. La hidrólisis del nitrilo a la amida (91) puede ocurrir bajo condiciones estándar, tal como con H_2SO_4 concentrado. Una reacción de Hofmann para convertir (91) en la aminopiridina (92) puede ocurrir bajo condiciones estándar, tal como con NaOBr. Usando los procedimientos descritos en los Esquemas A, B o L, el compuesto (93) de la Fórmula I puede sintetizarse a partir del compuesto (92). Después de la formación del compuesto (93), los grupos protectores pueden eliminarse, si están presentes.

Esquema O



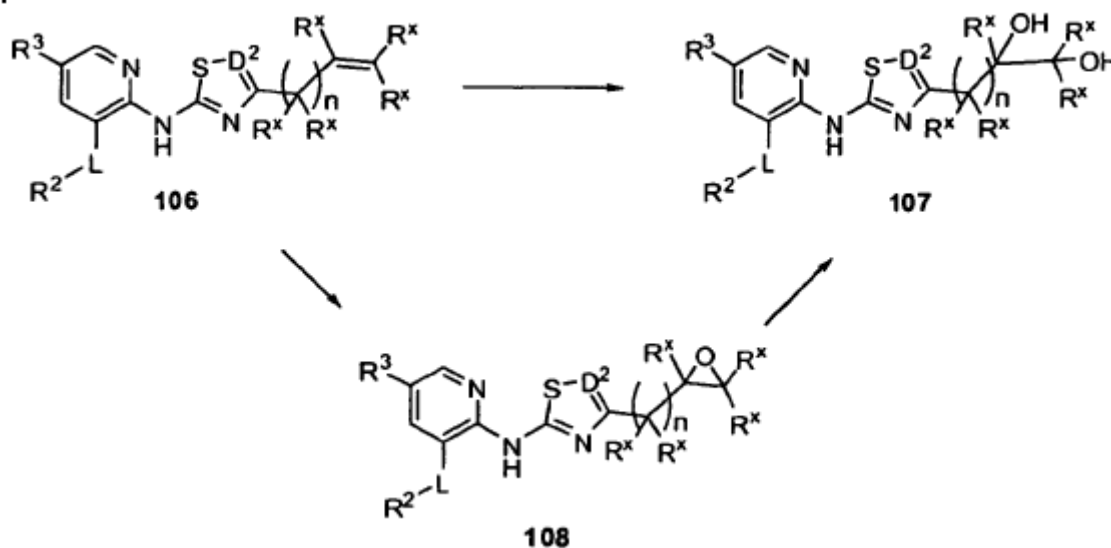
El Esquema O muestra un procedimiento alternativo para la construcción de compuestos de Fórmula I. A partir de la piridina (94) sustituida disponible comercialmente en la que X es Br o Cl, puede conseguirse un desplazamiento nucleófilo selectivo con compuestos de la Fórmula R^2LH y una base apropiada, tal como hidruro sódico, en un disolvente adecuado, tal como DMF obteniendo el compuesto (95). La hidrólisis del nitrilo a la amida (96) puede ocurrir bajo condiciones estándar, tales como con H_2SO_4 concentrado. Una reacción Hofmann para convertir (96) a la aminopiridina (97) puede ocurrir bajo condiciones estándar, tal como con NaOBr. Usando los procedimientos descritos en los Esquemas A, B, E, F o L, el compuesto (98) de la Fórmula I puede sintetizarse a partir del compuesto (97). Después de la formación del compuesto (98), los grupos protectores pueden eliminarse, si están presentes.

Esquema P



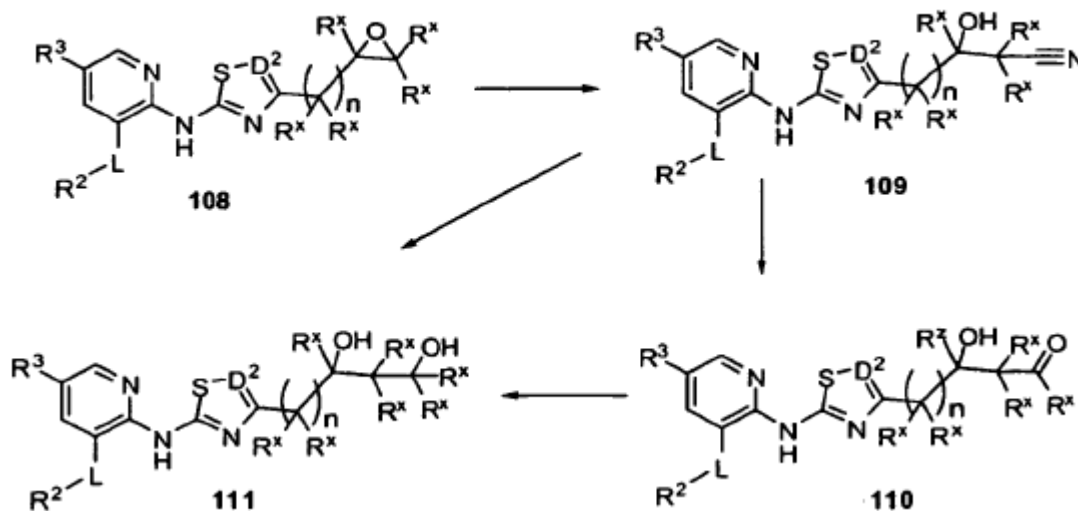
El Esquema P muestra un procedimiento de síntesis de compuestos de Fórmula I en la que R^3 es CF_3 (105). La 2,3-dicloro-5-(trifluorometil)piridina (99) se hace reaccionar con DMAP, seguido por una fuente de cianuro, tal como NaCN, obteniendo la 2,3-dicloro-5-(trifluorometil)piridina nitrilo (100). Un desplazamiento nucleofílico del cloro con los compuestos de la Fórmula R^3LH y una base apropiada, tal como hidruro sódico, en un disolvente adecuado, tal como DMF proporciona el compuesto (101). Utilizando las rutas en los Esquemas L o M la 2,3-dicloro-5-(trifluorometil)piridina nitrilo (101) puede convertirse en la aminopiridina (103). Usando los procedimientos descritos en los Esquemas A, B, o L, los compuestos (105) de la Fórmula I pueden sintetizarse a partir del compuesto (103). Después de la formación del compuesto (105), los grupos protectores pueden eliminarse, si están presentes.

Esquema Q



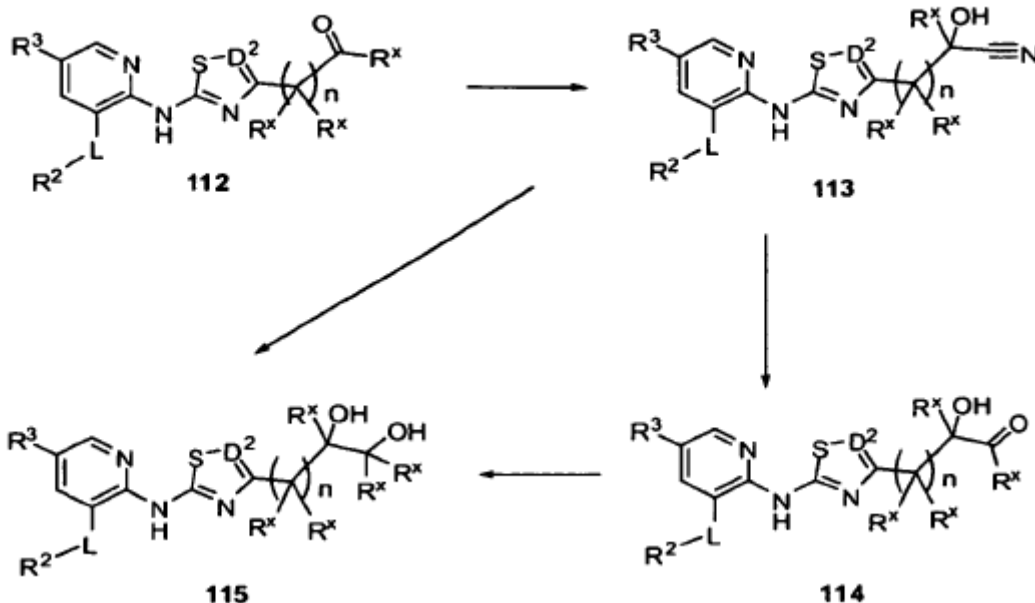
El Esquema Q muestra un procedimiento de síntesis de compuestos de Fórmula I en la que $n = 0-2$ y cada R^x se selecciona independientemente de entre hidrógeno o un grupo alquilo (C1-2). El alqueno colgante en el compuesto (106), que puede sintetizarse a partir de los procedimientos en los esquemas A, B o L, puede ser dihidroxilado mediante una diversidad de condiciones, tales como, pero sin limitarse a, tratando el compuesto (106) con un agente oxidante tal como OsO_4 obteniendo el diol (107). Como alternativa, el compuesto (107) puede prepararse en una manera quiral mediante el uso de reactivos o kits tales como, pero sin limitarse a, AD-mix- α ($K_2OsO_2(OH)_4$, (DHQ) $_2$ -PHAL (un ligando quinina quiral) y, o bien ferricianuro de potasio o bien N-óxido de N-metilmorfolina) y AD-mix- β -($K_2OsO_2(OH)_4$, (DHQD) $_2$ -PHAL (un ligando quinina quiral) y cualquiera de entre ferricianuro de potasio o N-óxido de N-metilmorfolina). Además, el alqueno (106) puede oxidarse al epóxido (108), que puede hidrolizarse obteniendo el diol (107).

Esquema R



El Esquema R muestra un procedimiento alternativo de síntesis de compuestos de Fórmula I en la que $n = 0-2$ y cada R^x se selecciona independientemente de entre hidrógeno o un alquilo (C1-2). Según el Esquema R, un epóxido (108) puede abrirse con una fuente de cianuro, tal como NaCN, obteniendo el compuesto (109). El compuesto (109) se puede hacer reaccionar con uno o dos equivalentes de un reactivo de hidruro de metal alcalino (por ejemplo $LiAlH_4$, DIBAL-H o BH_3) o un reactivo organometálico R^xM o $(R^x)_2M$ en la que M es un metal (por ejemplo, R^xLi , $(R^x)_2Zn$ o $(R^x)_2CuLi$) para proporcionar el compuesto (110) o (111), respectivamente. Como alternativa, el compuesto (110) puede reducirse adicionalmente con un reactivo de hidruro de metal alcalino (por ejemplo $LiAlH_4$, DIBAL-H o BH_3) o un reactivo organometálico R^xM o $(R^x)_2M$ en la que M es un metal (por ejemplo, R^xLi , $(R^x)_2Zn$ o $(R^x)_2CuLi$) obteniendo el compuesto (111).

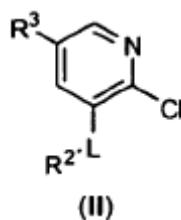
Esquema S



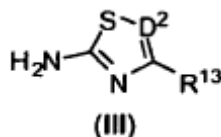
El Esquema S muestra la síntesis de compuestos de Fórmula I en la que $n = 0-2$ y cada R^x se selecciona independientemente de entre H o un grupo alquilo (C1-2). El compuesto de carbonilo (**112**), que puede ser sintetizado mediante los procedimientos en los Esquemas A, B o L, puede ser convertido en la cianohidrina (**113**). La cianohidrina (**113**) puede ser tratada con 1 o 2 equivalentes de un reactivo de hidruro de metal alcalino (por ejemplo LiAlH_4 , DIBAL-H o BH_3) o un reactivo organometálico $R^x\text{M}$ o $(R^x)_2\text{M}$ en la que M es un metal (por ejemplo, $R^x\text{Li}$, $(R^x)_2\text{Zn}$ o $(R^x)_2\text{CuLi}$) obteniendo el compuesto (**114**) o (**115**), respectivamente. Como alternativa, el compuesto (**114**) se puede hacer reaccionar adicionalmente con un reactivo de hidruro de metal alcalino $R^x\text{M}$ o $(R^x)_2\text{M}$ en la que M es un metal (por ejemplo LiAlH_4 , DIBAL-H o BH_3) o un reactivo organometálico (por ejemplo, $R^x\text{Li}$, $(R^x)_2\text{Zn}$ o $(R^x)_2\text{CuLi}$) obteniendo el compuesto (**115**).

Consiguientemente, otra realización de la invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula (II)

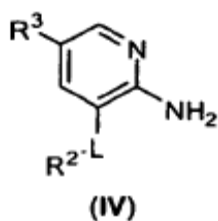


con un compuesto de la fórmula (III)

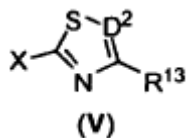


en presencia de un catalizador básico o catalizador metálico; o

(b) hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula (IV)

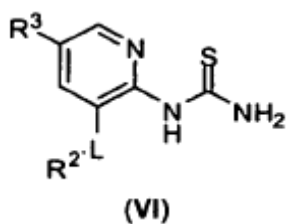


con un compuesto de la fórmula (V)



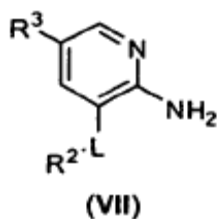
en la que X es un átomo o grupo saliente en presencia de un catalizador básico o un catalizador metálico; o

(c) para un compuesto de Fórmula I en la que D² es CH, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la Fórmula (VI)

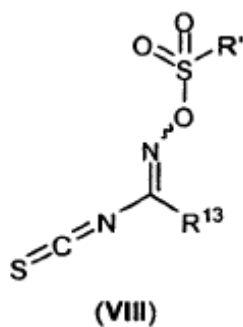


con un compuesto de la Fórmula R¹³COCH₂X, en la que X es un grupo o un átomo saliente en presencia de una base, o

(d) para un compuesto de Fórmula I en la que D² es N, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula (VII)



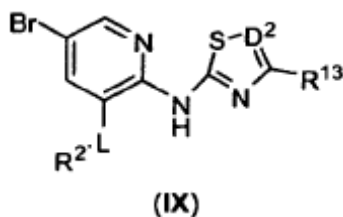
con un compuesto que tiene la fórmula (VIII)



en la que R' es alquilo C1-C6 o arilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, en presencia de una base, o

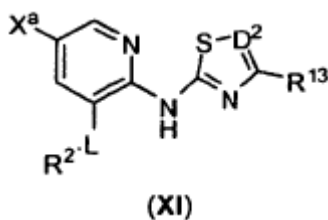
(e) para los compuestos de Fórmula I en la que R³ es SR⁶, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que

tiene la fórmula (IX)



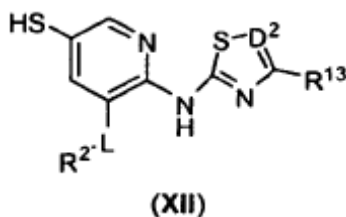
con un compuesto que tiene la fórmula R^6SH en presencia de una base adecuada, o

(f) hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XI)



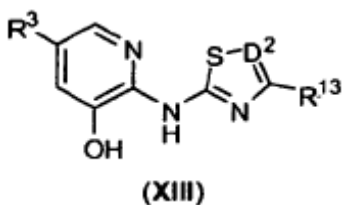
en la que X^a es un átomo o grupo saliente, con un compuesto que tiene la fórmula R^3-X^b en la que X es un átomo o un grupo saliente, en presencia de una base adecuada, o

(g) para los compuestos de Fórmula I en la que R^3 es SR^6 , hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XII)



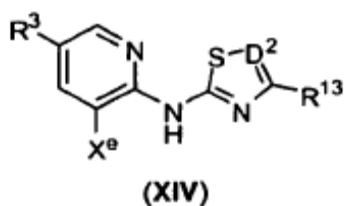
con un compuesto que tiene la fórmula R^6-X^c en la que X^c es un átomo o un grupo saliente en presencia de una base adecuada, o

(h) para los compuestos de Fórmula I en la que L es O, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XIII)



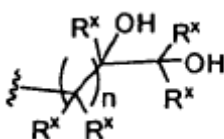
con un compuesto que tiene la fórmula R^2-X^d , en la que X^d es un átomo o un grupo saliente en presencia de una base o en presencia de un catalizador de cobre o paladio, o

(i) hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XIV)

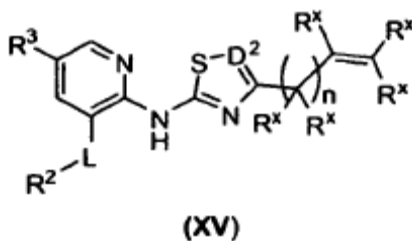


en la que X^e es un átomo o un grupo saliente, con un compuesto que tiene la fórmula R^2LH en la que L es O o S, en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada, o

(j) para un compuesto de Fórmula I en la que R^{13} tiene la fórmula

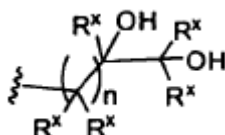


en la que cada R^x se selecciona independientemente de entre hidrógeno y un grupo (alquilo C1-2) y n es 0-2, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XV)

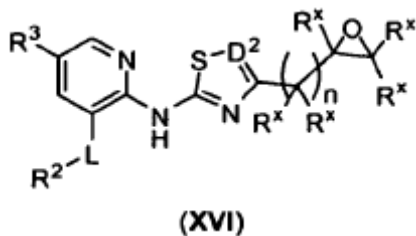


con un agente oxidante, o

(k) para un compuesto de Fórmula I en la que R^{13} tiene la fórmula

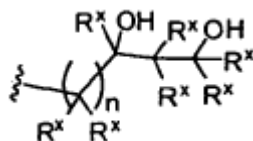


hidrolizar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XVI)



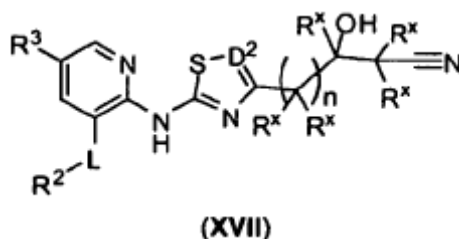
en la que cada R^x se selecciona independientemente de entre hidrógeno y un grupo (alquilo C1-2) y n es 0-2; o

(l) para un compuesto de Fórmula I en la que R^{13} tiene la fórmula



5

en la que cada R^x se selecciona independientemente de entre hidrógeno y un grupo (alquilo C1-2) y n es 0-2, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XVII)

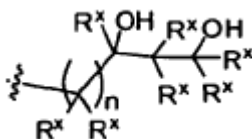


10

15

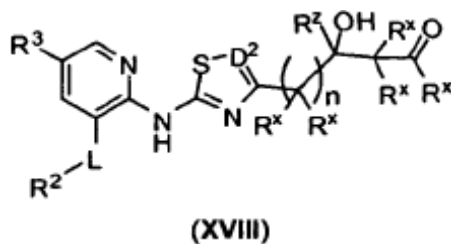
con dos equivalentes de un reactivo de hidruro metálico o un reactivo organometálico que tiene la fórmula R^xM o $(R^x)_2M$ en la que cada R^x se selecciona independientemente de entre hidrógeno y un grupo (alquilo C1-2) y M es un anión de metal, o

(m) para un compuesto de la Fórmula I en la que R^{13} tiene la fórmula



20

en la que cada R^x se selecciona independientemente de entre hidrógeno y un grupo (alquilo C1-2) y n es 0-2, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XVIII)

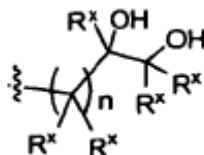


25

30

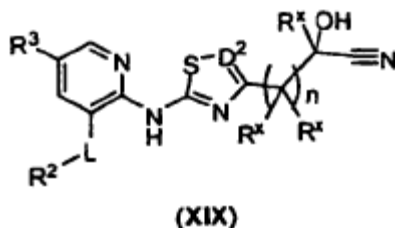
con un reactivo de hidruro metálico o un reactivo organometálico que tiene la fórmula R^xM o $(R^x)_2M$ en la que cada R^x se selecciona independientemente de entre hidrógeno y un grupo (alquilo C1-2) y M es un anión de metal, o

(n) para un compuesto de Fórmula I en la que R^{13} tiene la fórmula



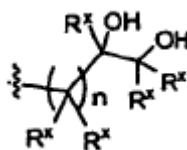
35

en la que cada R^x se selecciona independientemente de entre hidrógeno y un grupo (alquilo C1-2) y n es 0-2, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XIX)

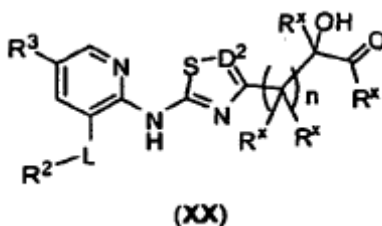


con dos equivalentes de un reactivo de hidruro metálico o un reactivo organometálico que tiene la fórmula R^xM o $(R^x)_2M$ en la que cada R^x se selecciona independientemente de entre hidrógeno y un grupo (alquilo C1-2) y M es un anión de metal, o

(o) para un compuesto de Fórmula I en la que R^{13} tiene la fórmula



en la que cada R^x se selecciona independientemente de entre hidrógeno y un grupo (alquilo C1-2) y n es 0-2, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XX)



con un reactivo de hidruro metálico o un reactivo organometálico que tiene la fórmula R^xM o $(R^x)_2M$ en la que cada R^x se selecciona independientemente de entre hidrógeno y un grupo (alquilo C1-2) y M es un anión de metal; y

eliminar cualquier grupo o grupos protectores y, si se desea, formando una sal

Con referencia al procedimiento (b), X puede ser un átomo saliente (por ejemplo, Cl, Br) o un grupo saliente (por ejemplo, OTs u OTf).

Con referencia al procedimiento (c), X puede ser un grupo saliente (tal como OTs o NR_3 en la que R es alquilo C₁-C₆ o un átomo saliente (por ejemplo Cl, Br, o I).

Con referencia al procedimiento (e), una base adecuada puede ser, por ejemplo, una base de alquil litio tal como metil litio, butil litio, o una mezcla de los mismos.

Con relación al procedimiento (f), X^a puede ser un átomo saliente tal como un halógeno (por ejemplo, F, Cl o Br) o un grupo saliente tal como un sulfonato (por ejemplo, OMs u OTs). X^b puede ser un átomo saliente tal como halógeno (por ejemplo, F, Cl o Br) o un grupo saliente tal como un sulfonato (por ejemplo, OMs u OTs). Una base adecuada puede ser, por ejemplo, un alcóxido de metal alcalino tal como t-butoxido de potasio.

Con referencia al procedimiento (g), X^c puede ser un átomo saliente tal como un halógeno, tal como Br, Cl o I. Una base adecuada puede ser, por ejemplo, un alquil litio tal como metil litio, butil litio, o una combinación de los mismos.

Con referencia al procedimiento (h), X^d puede ser un átomo saliente tal como un halógeno (por ejemplo, F, Cl o Br) o un grupo saliente tal como un sulfonato (por ejemplo, OMs u OTs).

Con referencia al procedimiento (i), X^e puede ser un grupo o un átomo saliente, por ejemplo, un halógeno tal como Cl o Br, o un grupo triflato o tosilato. Las bases adecuadas incluyen carbonatos de metales alcalinos tales como $CsCO_3$.

Con relación al procedimiento (j), los agentes oxidantes adecuados incluyen OsO_4 , KMnO_4 , AD-mix- α , AD-mix- β y similares.

Con relación al procedimiento (k), la hidrólisis del epóxido puede tener lugar bajo condiciones ácidas o básicas.

5 Con referencia a los procedimientos (l), (m), (n) y (o), los reactivos de hidruro de metal adecuados incluyen LiAlH_4 , DIBAL-H y BH_3 .

Con referencia a los procedimientos (l), (m), (n) y (o), los reactivos organometálicos adecuados incluyen alquil litio, alquil zinc y reactivos de cuprato de alquilo.

Los compuestos de Fórmulas (IX), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX) y (XX) también se cree que son nuevos y se proporcionan como aspectos adicionales de la presente invención.

10 En la preparación de compuestos de Fórmula I, la protección de funcionalidades remotas (por ejemplo, aminas primarias o secundarias, etc.) de los productos intermedios puede ser necesaria. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los procedimientos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno oxycarbonilo (Fmoc). La necesidad de dicha protección es
15 determinada fácilmente por una persona con conocimientos en la materia. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

20 Los compuestos de la presente invención pueden ser usados como agentes profilácticos o terapéuticos para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por niveles deficientes de actividad glucoquinasa o que pueden ser tratados mediante la activación de la glucoquinasa, incluyendo, pero sin limitarse a, diabetes mellitus, alteración de la tolerancia a la glucosa, IFG (alteración de glucosa en ayunas) e IFG (alteración de glucemia en ayunas), así como otras enfermedades y trastornos, tales como los expuestos más adelante. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser usados también para prevenir la progresión de la alteración de la tolerancia a la glucosa, de tipo límite, IFG (alteración de glucosa en ayunas) o IFG (alteración de glucemia en ayunas) a diabetes mellitus.

25 En la presente memoria se describen procedimientos para tratar o prevenir enfermedades o afecciones descritas en la presente memoria mediante la administración a un mamífero, tal como un ser humano, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I.

30 La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora, o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en la presente memoria.

35 La cantidad de un compuesto de Fórmula I que corresponderá a dicha una cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, el estado de la enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, el peso) del mamífero en necesidad de tratamiento, pero sin embargo puede ser determinada rutinariamente por una persona con conocimientos en la materia.

40 Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a un tratamiento terapéutico y profiláctico o medidas preventivas, en el que el objeto es prevenir o ralentizar (reducir) un trastorno o cambio fisiológico no deseado. Para los propósitos de la presente invención, unos resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de los síntomas, disminución del grado de la enfermedad, estado estabilizado de la enfermedad (es decir, no empeoramiento), retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado de la enfermedad, y remisión (parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" puede significar también prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Las personas con necesidad de tratamiento incluyen aquellas que ya tienen la afección o trastorno así como aquellas propensas a tener la afección o el trastorno o aquellas en las que debe prevenirse la afección o el trastorno.

45 Tal como se usa en la presente memoria, el término "mamífero" se refiere a un animal de sangre caliente que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en la presente memoria, e incluye, pero no se limita a, cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, hámsteres y primates, incluyendo seres humanos.

50 En ciertas realizaciones, los procedimientos descritos en la presente memoria son útiles para el tratamiento de la diabetes mellitus. La diabetes mellitus es una afección en la que el nivel de glucosa en plasma en ayunas (concentración de glucosa en plasma venoso) es mayor o igual a 126 mg/dl (ensayado en dos ocasiones) y el nivel de glucosa en plasma 2 horas después de un ensayo de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) de 75 g de es mayor o igual a 200 mg/dl. Otros síntomas clásicos incluyen polidipsia, polifagia y poliuria.

En ciertas realizaciones, los procedimientos descritos en la presente invención son útiles para el tratamiento del síndrome de alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT). IGT se diagnostica con la presentación de un nivel de glucosa en plasma en ayunas menor de 126 mg/dl y un nivel de glucosa en plasma 2 horas después de un ensayo de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) de 75g oral mayor o igual a 140 mg/dl.

5 Los compuestos de la presente invención pueden ser usados también como agentes profilácticos o terapéuticos para complicaciones diabéticas tales como, pero sin limitarse a, neuropatía, nefropatía, retinopatía, cataratas, macroangiopatía, osteopenia, coma diabético hiperosmolar, enfermedades infecciosas (por ejemplo, infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección del tracto gastrointestinal, infección cutánea de tejidos blandos, infección del miembro inferior, etc.), gangrena diabética, xerostomía, disminución del sentido del oído, enfermedades
10 cerebrovasculares, trastornos circulatorios periféricos, etc.

Los compuestos de la presente invención pueden ser usados también como agentes profilácticos o terapéuticos en el tratamiento de enfermedades y trastornos tales como, pero sin limitarse a, obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), hiperinsulinemia, trastorno sensorial inducido por hiperinsulinemia, dislipoproteínemia (lipoproteínas anormales en la sangre), incluyendo dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hiperlipoproteínemia (exceso de lipoproteínas en la sangre),
15 incluyendo (hipercolesterolemia) tipo I, II-a, (hipertrigliceridemia) II-b, III, IV e (hipertrigliceridemia) V, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, enfermedad neurodegenerativa, depresión, trastornos del SNC, esteatosis hepática, osteoporosis, hipertensión, enfermedades renales (por ejemplo, nefropatía diabética, nefritis glomerular, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva, trastorno renal terminal, etc.), infarto de miocardio, angina de pecho y enfermedad cerebrovascular (por ejemplo, infarto cerebral, apoplejía cerebral).

Los compuestos de la presente invención pueden ser usados también como agentes profilácticos o terapéuticos en el tratamiento de enfermedades y trastornos tales como, pero sin limitarse a, osteoporosis, hígado graso, hipertensión, síndrome de resistencia a la insulina, enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis reumatoide crónica, espondilitis deformante, osteoartritis, lumbago, gota, inflamación postoperatoria o traumática, remisión de inflamación, neuralgia, faringolaringitis, cistitis, hepatitis (incluyendo esteatohepatitis no alcohólica), neumonía, colitis inflamatoria, colitis
25 ulcerosa), pancreatitis, síndrome de obesidad visceral, caquexia (por ejemplo, caquexia carcinomatosa, caquexia tuberculosa, caquexia diabética, caquexia hemopática, caquexia endocrinopática, caquexia infecciosa, caquexia inducida por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida), síndrome de ovario poliquístico, distrofia muscular, tumores (por ejemplo, leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de piel, etc.), síndrome de intestino irritable, diarrea crónica o aguda, espondilitis deformante, osteoartritis, remisión de inflamación, neuralgia, faringolaringitis, cistitis, SIDS y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden ser usados en combinación con uno o más fármacos adicionales, por ejemplo un compuesto que funciona mediante un mecanismo de acción igual o diferente, tal como preparaciones de insulina, agentes para mejorar la resistencia a la insulina, inhibidores de alfa-glucosidasa, biguanidas, secretagogos de insulina, inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DPP IV), agonistas beta-3, agonistas de amilina, inhibidores de fosfotirosina fosfatasa, inhibidores de gluconeogenesis, inhibidores de cotransportador de sodio-glucosa, agentes
35 terapéuticos conocidos para complicaciones diabéticas, agentes antihiperlipidémicos, agentes hipotensores y agentes antiobesidad. Un ejemplo de un agente para mejorar la resistencia a la insulina es un agonista para un receptor gamma activados por proliferador de peroxisoma (PPAR gamma).

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía conveniente, por ejemplo, en el tracto gastrointestinal (por ejemplo, rectal u oralmente), nariz, pulmones, musculatura o vasculatura o transdérmicamente. Los compuestos se pueden administrar en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, aerosoles, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por
45 ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores del pH, edulcorantes, agentes de carga y otros agentes activos. Si se desea una administración parenteral, las composiciones serán estériles y en forma de una solución o suspensión adecuada para inyección o infusión. Dichas composiciones forman un aspecto adicional de la invención.

Según otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria. En una realización, la composición farmacéutica incluye el compuesto de Fórmula I junto con un diluyente o
50 vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona también el uso de un compuesto de Fórmula I en el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por niveles deficientes de actividad glucoquinasa o que pueden ser tratados mediante la activación de la glucoquinasa.

55 Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de Fórmula I en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos mediados por niveles deficientes de actividad

glucoquinasa o que pueden ser tratados mediante la activación de la glucoquinasa.

Ejemplos

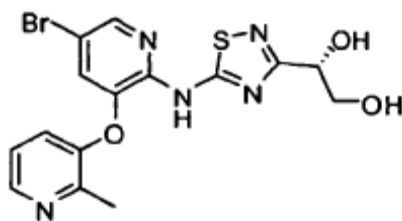
Los ejemplos siguientes ilustran la invención. En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se proporcionan en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. El tetrahidrofurano (THF), el diclorometano (CH_2Cl_2 , cloruro de metileno), el tolueno y el dioxano se adquirieron de Aldrich en botellas Sure Seal y se usaron tal como se recibieron.

Las reacciones expuestas a continuación se realizaron generalmente bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se indique lo contrario) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se cerraron típicamente con tabiques de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante una jeringa. Los objetos de cristal se secaron en horno y/o se secaron mediante aplicación de calor.

Se obtuvieron los espectros RMN ^1H como soluciones de CDCl_3 , CD_3OD , D_2O o d_6 -DMSO (indicados en ppm), usando tetrametilsilano (0,00 ppm) o un disolvente residual (CDCl_3 : 7,25 ppm; CD_3OD : 3,31 ppm; D_2O : 4,79 ppm; d_6 -DMSO: 2,50 ppm) como estándar de referencia. Cuando se informa acerca de multiplicidades de picos, se usan las abreviaturas siguientes: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (ampliado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, se presentan en Hertz (Hz).

Ejemplo 1

(S)-1-(5-(5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol



Etapa A: A una solución de (R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído (9,0 g, 52,9 mmol) en THF (120 ml y 60 ml de agua) se añadió clorhidrato de hidroxil amina (3,73 g, 52,9 mmol) y la reacción se agitó hasta quedar transparente (10 minutos). Se añadió carbonato de sodio (2,75 g, 25,9 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se vertió en acetato de etilo (500 ml) y las capas se separaron. Los orgánicos se lavaron con agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron en vacío obteniendo (S)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído oxima (9,08 g, 49 mmol, 92,7%).

Etapa B: A una solución de (S)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído oxima (9,08 g, 49 mmol) en DMF (50 ml) se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (7,20 g, 53,9 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con éter. Los orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El material se concentró en vacío obteniendo cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (10,4 g, 47 mmol, 96,6%).

Etapa C: A una solución de cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (10,4 g, 47,3 mmol) se enfrió a 0°C en THF (150 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (5,97g, 52,1 mmol) seguido de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (6,73 g, 52,1 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se concentró en vacío. El material se disolvió en diclorometano y se cromatografió usando 8:1 de hexano/EtOAc a 4:1 de hexano/EtOAc (2 columnas) obteniendo el cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo como un aceite viscoso que solidificó en reposo (12 g, 40 mmol, rendimiento 85%).

Etapa D: Se cargó un matraz con 2-metilpiridin-3-ol (3,0 g, 27,5 mmol) y DMF (100 ml). Se añadió hidruro de sodio (0,760 g, 30,2 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (6,26 g, 27,5 mmol) y se agitó durante 10 minutos. La reacción se vertió en un matraz que contenía 300 ml de NH_4Cl saturado y 300 ml de agua con agitación vigorosa. Los sólidos se filtraron y se secaron en alto vacío obteniendo 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (7,78 g, rendimiento 97,6%) como un sólido de color canela claro.

Etapa E: Se cargó un matraz con 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (60 g, 207 mmol) y ácido sulfúrico (203 g, 2.068 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (500 ml)

cuidadosamente y se neutralizó usando hidróxido de sodio al 50% a pH 5,0. La mezcla se extrajo con diclorometano y acetato de etilo, se secó y se concentró obteniendo 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinamida (63,0 g, 204 mmol, rendimiento 98,9%) como un sólido de color amarillo.

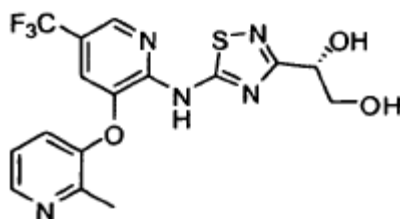
Etapa F: Un matraz se cargó con hidróxido de sodio 2M (256 ml, 511 mmol) y se enfrió a 0°C. Se añadió bromo (7,85 ml, 153 mmol) y se agitó durante 15 minutos. Se añadió 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinamida (31,5 g, 102 mmol) en dioxano (650 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se lavaron con agua, salmuera, se secaron, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice (25-50-75-100% acetato de etilo en hexanos) obteniendo 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-amina (12 g, 43 mmol, rendimiento 41,9%) como un sólido de color amarillo.

Etapa G: Se disolvieron cloruro de (R)-N-(metilsulfoniloxi)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (1,86 g, 6,25 mmol), piridina (1,13 g, 14,3 mmol) y tiocianato de sodio (0,58 g, 7,14 mmol) en acetonitrilo (45 ml). La solución se calentó a 40°C durante 40 minutos. Se añadió 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-amina (1,0 g, 3,57 mmol) y la reacción se calentó a 60°C durante la noche. La solución se enfrió a 0°C, se filtró y el sólido se secó obteniendo (S)-N-(5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,90 g, 1,78 mmol, rendimiento 50%) como un sólido de color blanco.

Etapa H: A una solución de (S)-N-(5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,072 g, 0,20 mmol) en metanol (10 ml) se añadió HCl concentrado (3 gotas) y la reacción se calentó a 80°C durante 3 h. La reacción se concentró en vacío. El material se trituró con acetato de etilo/metanol 1/1 (10 ml) obteniendo (S)-1-(5-(5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol (0,070 g, 0,16 mmol, 83%) como un sólido de color blanco (APCI POS 424,426 M+H).

Ejemplo 2

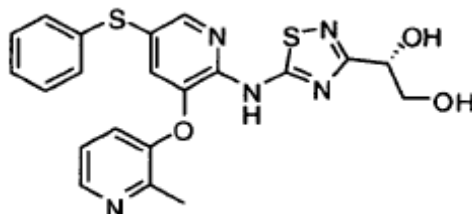
(S)-1-(5-(5-trifluorometil-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol



Se sintetizó (S)-1-(5-(5-trifluorometil-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol (APCI POS 414 M+H) siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 1 sustituyendo el 5-trifluorometil-3-cloropicolinonitrilo por 5-bromo-3-nitropicolonitrilo en la etapa D.

Ejemplo 3

(S)-1-(5-(5-feniltio-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol



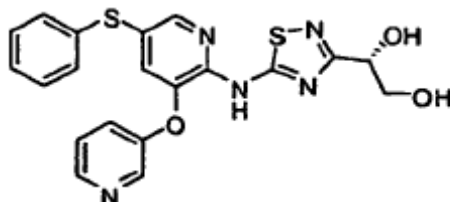
Etapa A: A una solución de 2-metilpiridin-3-ol (0,96 g, 8,8 mmol) en DMF (10 ml) enfriada a 0°C se añadió NaH (0,35 g, 8,8 mmol) en porciones y la reacción se calentó a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió 5-bromo-3-nitropicolonitrilo (2,0 g, 8,8 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la reacción se añadió tiofenol (0,96 g, 8,8 mmol) y la reacción se enfrió a 0°C. Se añadió NaH (0,35 g, 8,8 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en agua (1.000 ml) y la capa acuosa se extrajo con éter (3 x 100 ml). Los orgánicos se lavaron con NaOH 1 N (100 ml), agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró en vacío obteniendo 5-feniltio-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (2,8 g, 8,8 mmol, 100%) como un sólido.

Etapa B: Se sintetizó (S)-1-(5-(5-feniltio-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol (APVI POS 454 M+H) siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 1 sustituyendo el 5-feniltio-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)

picolinonitrilo por 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo en la etapa E.

Ejemplo 4

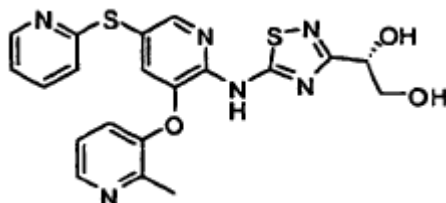
(S)-1-(5-(5-feniltio-3-(piridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etano-1,2-diol



Se sintetizó (S)-1-(5-(5-feniltio-3-(piridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etano-1,2-diol (APCI POS 440 M+H) siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 3 sustituyendo piridin-3-ol por 2-metilpiridin-3-ol en la etapa A.

Ejemplo 5

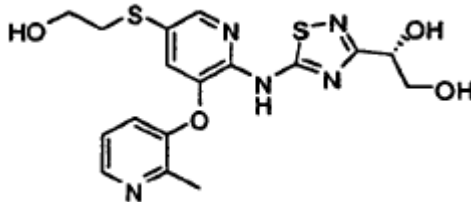
(S)-1-(5-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol



Se sintetizó (S)-1-(5-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol (APCI POS 455 M+H) siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 3 sustituyendo 2-tiopiridina por tiofenol en la etapa A.

Ejemplo 6

(S)-1-(5-(5-(2-hidroxietiltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol



Etapla A: A dioxanos (50 ml) burbujeados continuamente con N₂ se añadió, en este orden, Pd₂dba₃ (0,041 g, 0,046 mmol), Xanphos (0,055 g, 0,091 mmol), (S)-N-(5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,46 g, 0,091 mmol), 2-mercaptoacetato de etilo (0,11 g, 0,091 mmol) y base de Hunig (0,12 g, 0,091 mmol) y la reacción se calentó a 80°C durante 6 horas. La reacción se concentró en vacío y el material se cromatografió usando 40% de EtOAc como eluyente obteniendo acetato de (S)-etil-2-(6-(3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-3-iltio) (0,30 g, 0,55 mmol).

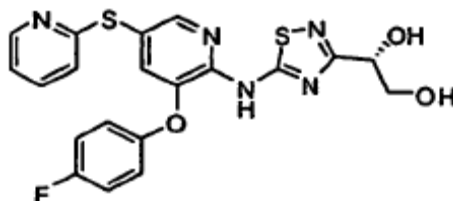
Etapla B: A una solución de acetato de (S)-etil-2-(6-(3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-3-iltio) (0,30 g, 0,55 mmol) en THF (20 ml) enfriada a 0°C se añadió LiAlH₄ (solución 1 M en THF) (0,55 ml, 0,55 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas mientras se calentaba a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de agua y se vertió en acetato de etilo (100 ml) y las capas se separaron. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron en vacío obteniendo (S)-2-(6-(3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridina-3-iltio)etanol (0,28 g, 0,55 mmol).

Etapla C: Se sintetizó (S)-1-(5-(5-(2-hidroxietiltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridina-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol (APCI POS 422 M+H) siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 1, sustituyendo el (S)-2-(6-(3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridina-3-iltio)etanol por

(S)-N-(5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2il)-1,2,4-tidiazol-5-amina en la etapa H.

Ejemplo 7

(S)-1-(5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol



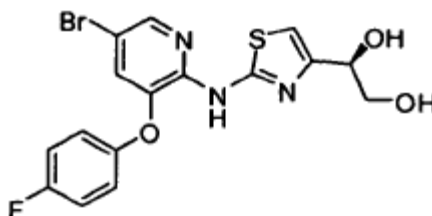
Etapla A: Un matraz se cargó con 4-fluorofenol (44 g, 365 mmol) y DMF (500 ml). La reacción se enfrió a 0°C. Se añadió hidruro de sodio (16,6 g, 414 mmol) y se agitó durante 10 minutos. Se añadió 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (90 g, 395 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se vertió en un matraz que contenía agua (5.000 ml) y se agitó durante 10 minutos. El pH se ajustó a 10 obteniendo 5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)picolinonitrilo (121 g, 413 mmol, rendimiento 105%) como un sólido.

Etapla B: A una solución de piridin-2-tiol (2,5 g, 23 mmol) en DMA (25 ml) enfriada a 0°C se añadió NaH (0,90 g, 23 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, seguido de la adición del 5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)picolinonitrilo (6,6 g, 23 mmol) y agitación durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua (250 ml) y se formó un sólido. El sólido se recogió, se lavó con agua y se secó en vacío obteniendo 3-(4-fluorofenoxi)-5-piridin-2-iltio)picolinonitrilo (5 g, 16 mmol, 70%).

Etapla C: Se sintetizó (S)-1-(5-(4-fluorofenoxi)-5-piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol (APCI POS 458 M+H) siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 1, sustituyendo 3-(4-fluorofenoxi)-5-piridin-2-iltio)picolinonitrilo por 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo en la etapa E.

Ejemplo 8

(R)-1-(2-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)etano-1,2-diol



Etapla A: Se cargó un matraz con 5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)picolinonitrilo (10 g, 34 mmol) y ácido sulfúrico (50 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (500 ml) cuidadosamente y la mezcla se ajustó a pH 5,0 usando hidróxido de sodio al 50%. La mezcla se extrajo con diclorometano y acetato de etilo, se secó y se concentró obteniendo 5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)picolinamida (10,6 g, 34 mmol, rendimiento 100%) como un sólido de color amarillo.

Etapla B: Un matraz se cargó con hidróxido de sodio 2M (115 ml, 230 mmol) y se enfrió a 0°C. Se añadió bromo (9,3 g, 58 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió 5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)picolinamida (15,8 g, 51 mmol) en dioxano (200 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía (25-50-75-100% acetato de etilo en hexanos) obteniendo 5-bromo-3-(2-fluorofenoxi)piridin-2-amina (12 g, 42 mmol, rendimiento 82%) como un sólido de color amarillo.

Etapla C: A una solución de la 5-bromo-3-(2-fluorofenoxi)piridin-2-amina (17 g, 60 mmol), en THF (500 ml) se añadió isotiocianato de benzoilo (9,8 g, 60 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en hexanos (2 L), el sólido se recogió y se secó en vacío obteniendo N-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-ilcarbamotioilo)benzamida (25 g, 56 mmol, rendimiento 93%).

Etapla D: A una solución de N-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-ilcarbamotioilo)benzamida (25 g, 56 mmol) en etanol

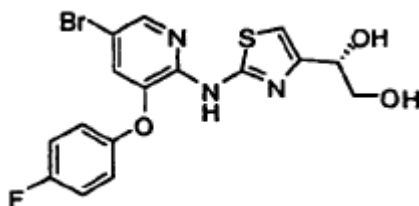
(150 ml) se añadió NaOH (2 M) (56 ml, 112 mmol) y la reacción se agitó a 80°C. La mezcla se vertió en agua y la suspensión se filtró. El sólido recogido se secó en vacío obteniendo 1-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)tiourea (15,4 g, 45 mmol).

Etapla E: A una solución de 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de (S)-metilo (1,3 g, 8,1 mmol) y cloroyodometano (4,3 g, 24 mmol) en THF (50 ml) a -78°C se añadió una solución de LDA (16,2 ml, 24 mmol) en porciones durante 10 minutos. La reacción se agitó a -78°C durante 10 minutos. A esta mezcla se añadió una solución al 10% de ácido acético (50 ml) en THF a -78°C. Después de la adición, la suspensión se calentó a temperatura ambiente. La reacción se vertió en EtOAc (200 ml) y la capa acuosa se basificó con NaOH 1 N. Los orgánicos se separaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron en vacío. El material se purificó mediante cromatografía usando DCM como eluyente obteniendo (S)-2-cloro-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanona (0,60 g, 3,4 mmol, rendimiento 42%) como un aceite.

Etapla F: A 1-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)tiourea (0,5 g, 1,5 mmol) en etanol (50 ml) se añadió (S)-2-cloro-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanona (0,34 g, 1,9 mmol) y la reacción se agitó a 80°C durante 1 hr. La reacción se vertió en agua (250 ml) y, a continuación, se filtró. El sólido se trituró con acetato de etilo y metanol. El sólido se suspendió en acetato de etilo (500 ml) y se lavó con NaOH 1 N (500 ml). Las fases orgánicas se concentraron y el material bruto se purificó mediante cromatografía usando 3 a 10% MeOH/CH₂Cl₂ como eluyente obteniendo (R)-1-(2-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)etano-1,2-diol (0,043 g, 0,10 mmol, 7%) (APCI POS 426, 428 M+H).

Ejemplo 9

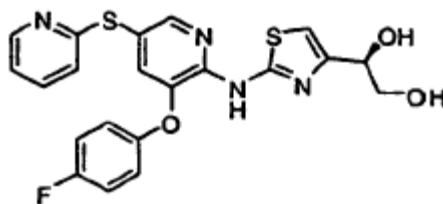
(S)-1-(2-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)etano-1,2-diol



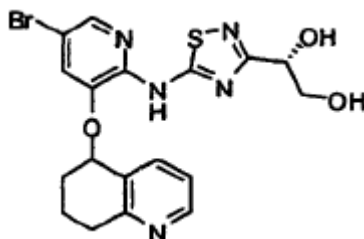
Se sintetizó (S)-1-(2-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)etano-1,2-diol (APCI POS 426, 428 M+H) siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 8 sustituyendo 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato (R)-metil por 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de (S)-metil en la etapa E.

Ejemplo 10

(R)-1-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)etano-1,2-diol

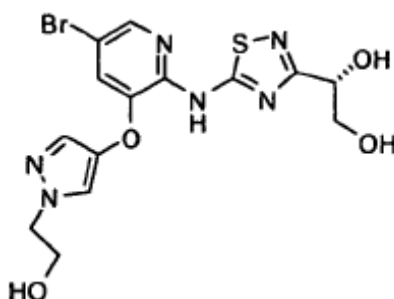


Se sintetizó (R)-1-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)etano-1,2-diol (APCI POS 457 M+H) siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 8 sustituyendo la 5 piridin-2-amina por 5-bromo-3-(2-fluorofenoxi)piridin-2-amina en la etapa C.

Ejemplo 11(1S)-1-(5-(5-bromo-3-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol

Se sintetizó (1S)-1-(5-(5-bromo-3-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 1, sustituyendo el 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-ol por 2-metilpiridin-3-ol en la etapa D. M+H (apci) = 464, 466.

5. 3-(4-fluorofenoxi)-5-(piridin-2-iltio)

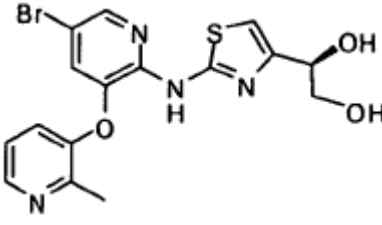
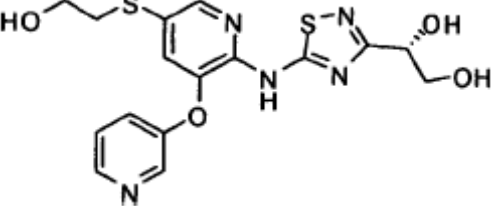
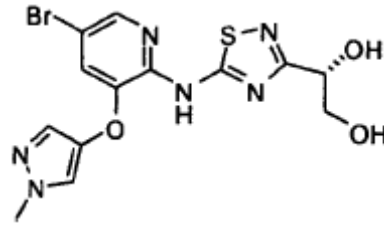
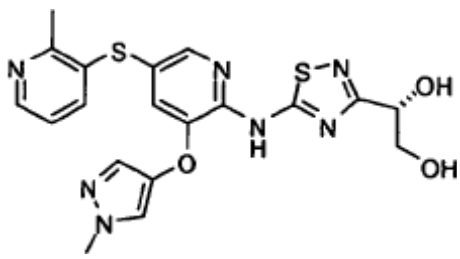
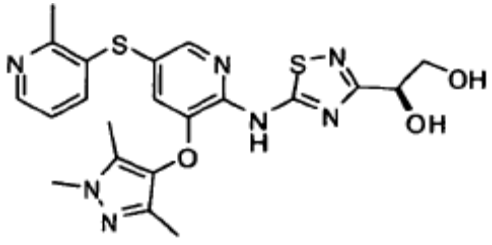
Ejemplo 12(S)-1-(5-(5-bromo-3-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol

Etapla A: Se añadió POCl₃ (12,9 ml, 141,2 mmol) a DMF (10,9 ml, 141,2 mmol) a 0°C. La reacción se calentó inmediatamente a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se añadió ((2,2-dietoxietoxi)metil)benceno (10,6 g, 47,1 mmol) como una solución en 80 ml de cloroformo. La solución se agitó a 75°C durante 3,5 horas. La solución se enfrió, se vertió sobre agua helada y se neutralizó con Na₂CO₃. El residuo se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se volvió a disolver en MeOH (450 ml). Se añadió NaOMe (25% en MeOH, 58 ml, 253 mmol) seguido por 2-hidraziniletanol (10,6 g, 139 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El material se concentró en vacío seguido de una dilución con solución saturada de NH₄Cl. El material se extrajo con EtOAc, se secó (Mg₂SO₄) y se concentró. Una cromatografía flash proporcionó 2-(4-(benciloxi)-1H-pirazol-1-il)etanol (1,81 g, rendimiento 13%).

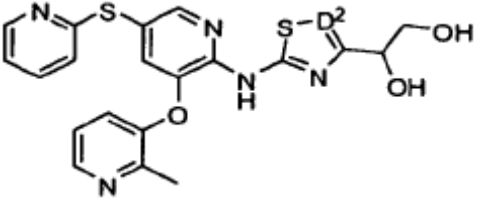
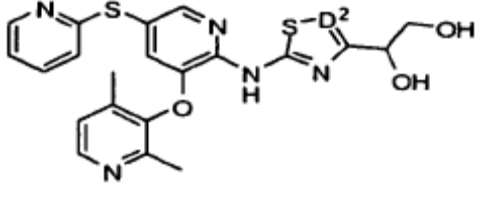
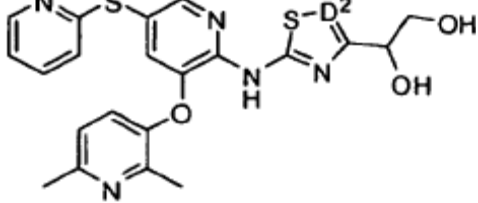
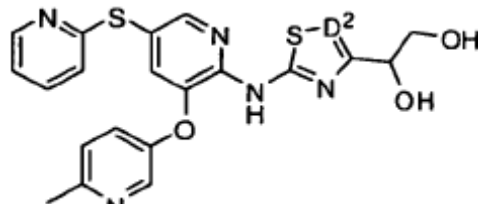
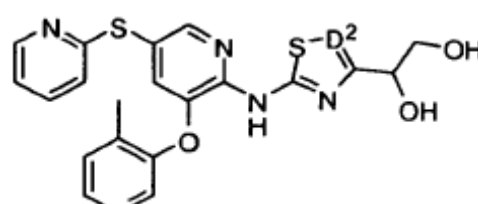
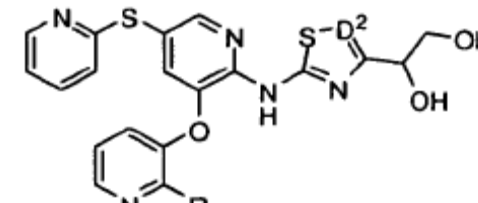
Etapla B: Se divolvió 2-(4-(benciloxi)-1H-pirazol-1-il)etanol (1,81 g, 8,3 mmol) en THF (15 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió Pd/C (0,22 g, 0,21 mmol) y la solución se colocó bajo vacío y se cargó con un balón de hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo esta atmósfera de hidrógeno. La solución se filtró a través de filtros GF/F de papel y se concentró obteniendo 1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-ol (1,8 g, cuantitativo).

Etapla C: Se sintetizó (S)-1-(5-(5-bromo-3-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol (APCI POS 443, 445 M+H) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, sustituyendo 1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-ol por 2-metilpiridin-3-ol en la Etapa D.

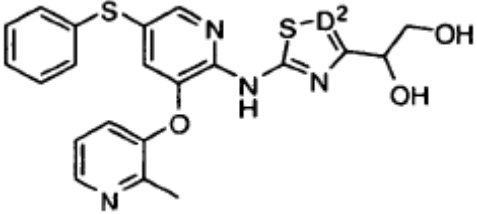
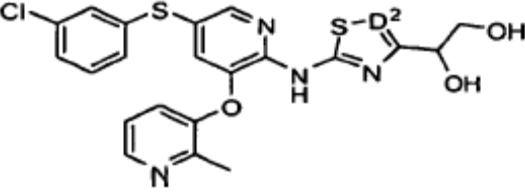
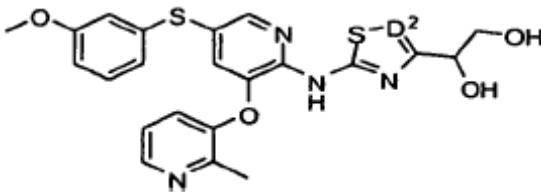
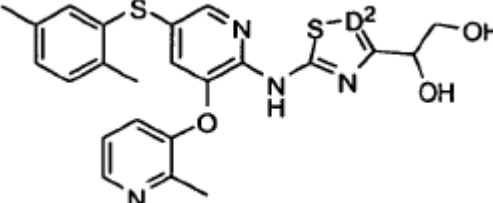
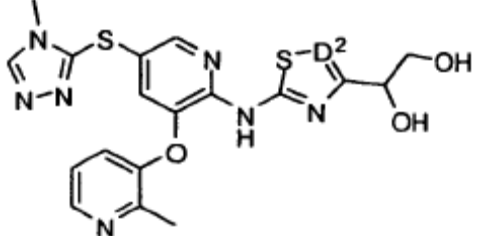
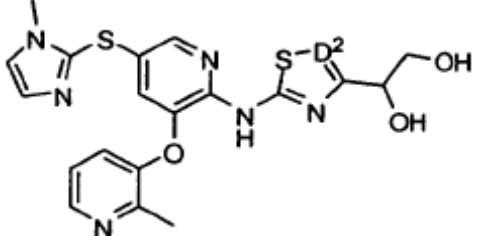
Los compuestos siguientes se prepararon también según los procedimientos descritos anteriormente.

Ejemplo	Estructura	Nombre	M+H
13		(R)-1-(2-(5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)etano-1,2-diol	424
14		(S)-1-(5-(5-(2-hidroxietiltio)-3-(piridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol	408
15		(S)-1-(5-(5-bromo-3-(1-metil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol	413, 415
16		(S)-1-(5-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-5-(2-metilpiridin-3-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol	458
17		(S)-1-(5-(5-(2-metilpiridin-3-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol	486

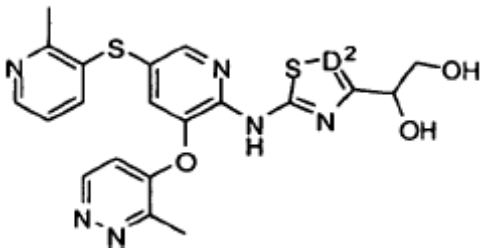
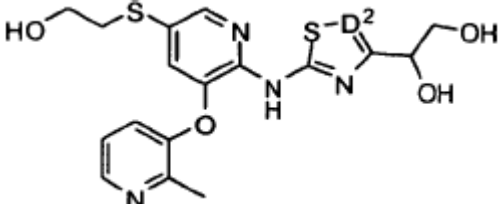
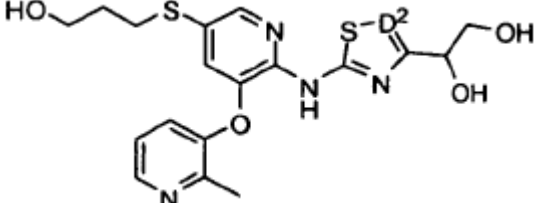
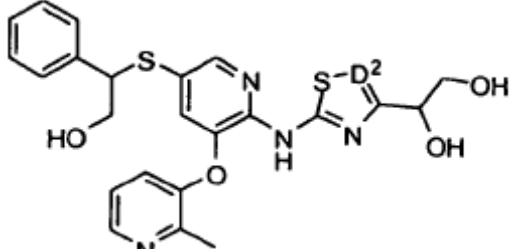
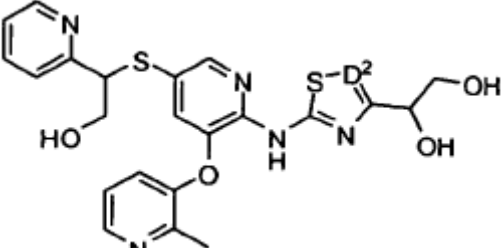
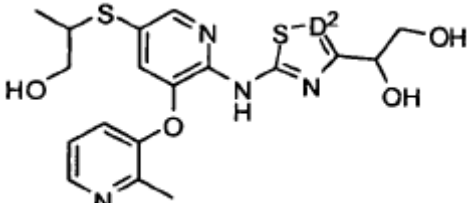
La presente invención contempla además la preparación de los siguientes compuestos de Fórmula I.

Ejemplo	Estructura	
18		$D^2 = CH$
18A		$D^2 = N$
19		$D^2 = CH$
19A		$D^2 = N$
20		$D^2 = CH$
20A		$D^2 = N$
21		$D^2 = CH$
21A		$D^2 = N$
22		$D^2 = CH$
22A		$D^2 = N$
23		$D_2 = CH$ R = Et, iPr, CH ₂ OH, CH ₂ CH ₂ OH o CF ₃
23A		$D_2 = N$ R = Et, iPr, CH ₂ OH, CH ₂ CH ₂ OH o CF ₃

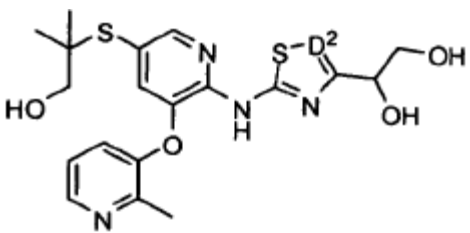
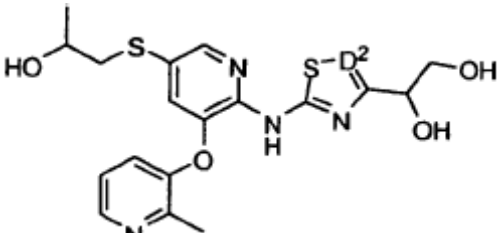
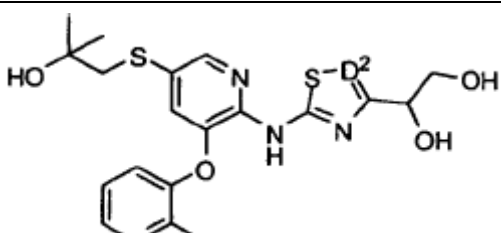
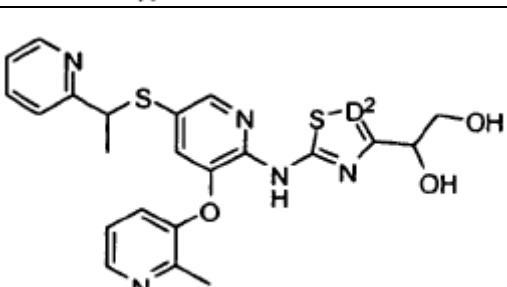
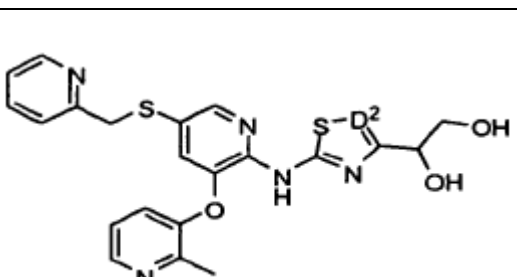
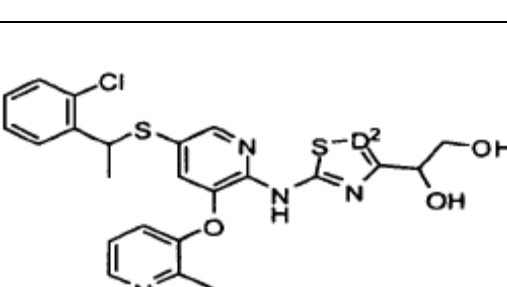
(Cont.)

24		D ² = CH
24A		D ² = N
25		D ² = CH
25A		D ² = N
26		D ² = CH
26A		D ² = N
27		D ² = CH
27A		D ² = N
28		D ² = CH
28A		D ² = N
29		D ² = CH
29A		D ² = N

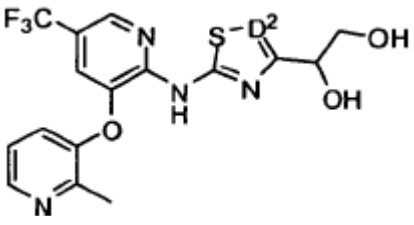
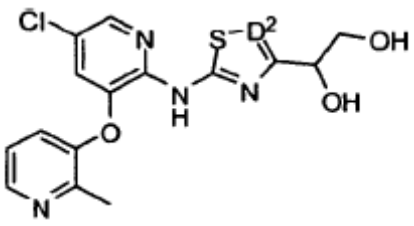
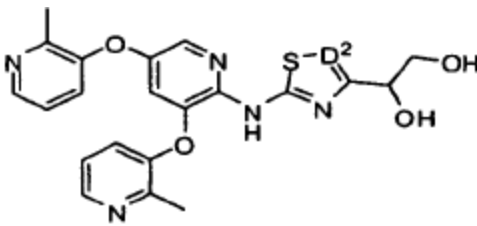
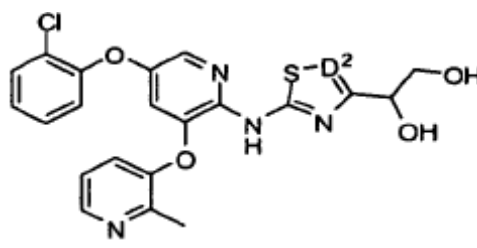
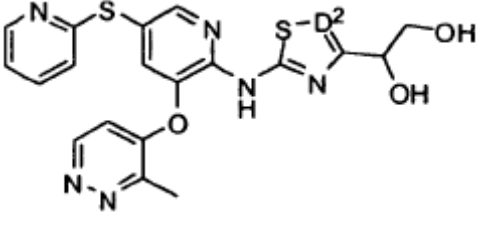
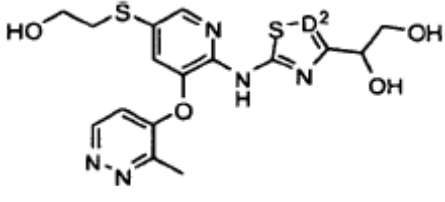
(Cont.)

30		$D^2 = \text{CH}$
30A		$D^2 = \text{N}$
31		$D^2 = \text{CH}$
31A		$D^2 = \text{N}$
32		$D^2 = \text{CH}$
32A		$D^2 = \text{N}$
33		$D^2 = \text{CH}$
33A		$D^2 = \text{N}$
34		$D^2 = \text{CH}$
34A		$D^2 = \text{N}$
35		$D^2 = \text{CH}$
35A		$D^2 = \text{N}$

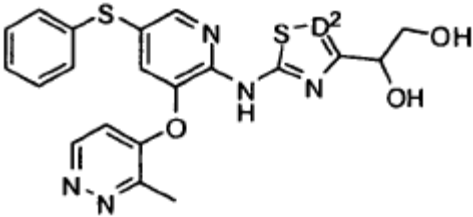
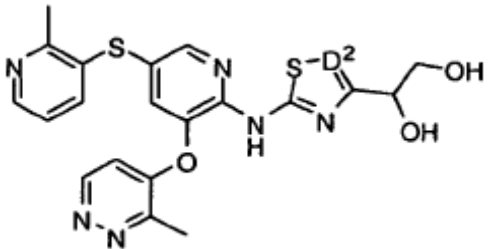
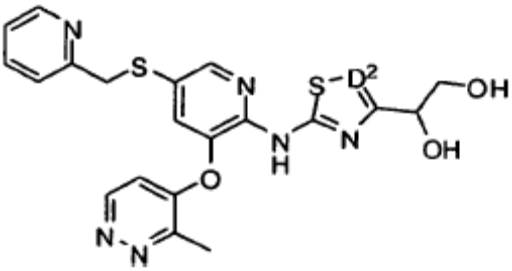
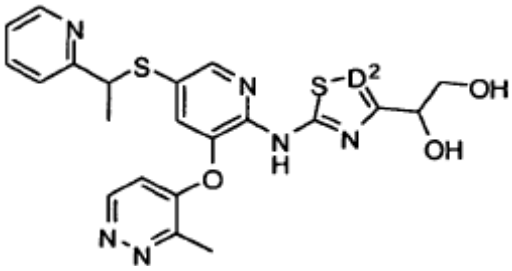
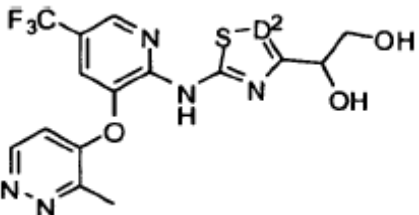
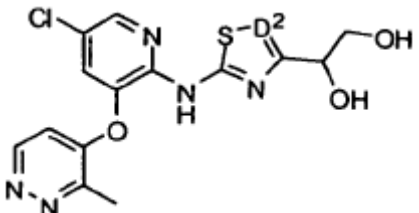
(Cont.)

36		D ² = CH
36A		D ² = N
37		D ² = CH
37A		D ² = N
38		D ² = CH
38A		D ² = N
39		D ² = CH
39A		D ² = N
40		D ² = CH
40A		D ² = N
41		D ² = CH
41A		D ² = N

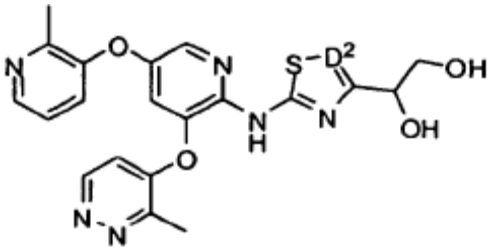
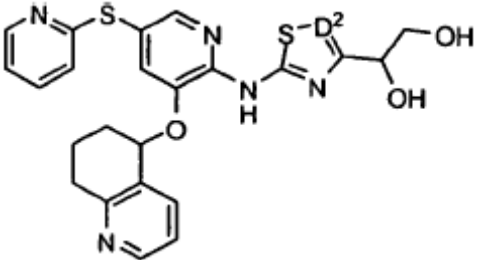
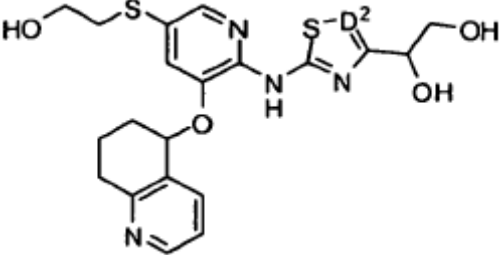
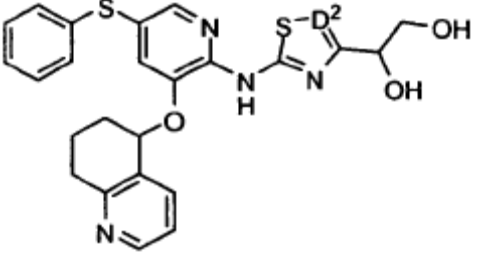
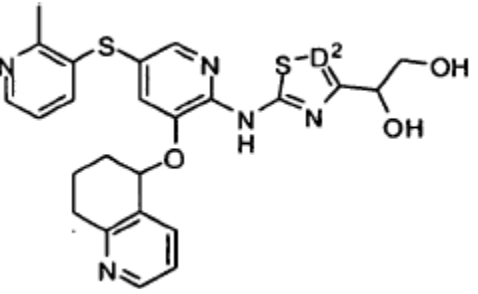
(Cont.)

42		D ² = CH
42A		D ² = N
43		D ² = CH
43A		D ² = N
44		D ² = CH
44A		D ² = N
45		D ² = CH
45A		D ² = N
46		D ² = CH
46A		D ² = N
47		D ² = CH
47A		D ² = N

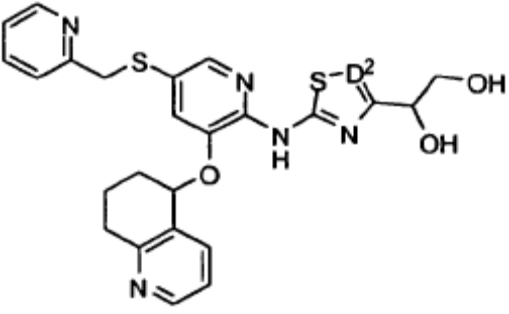
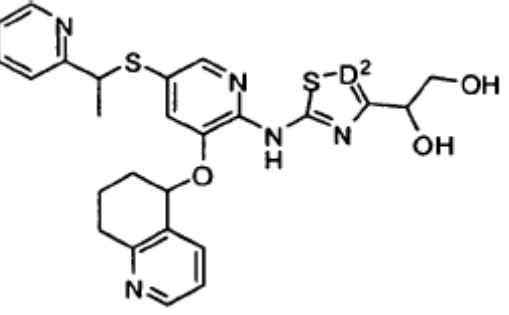
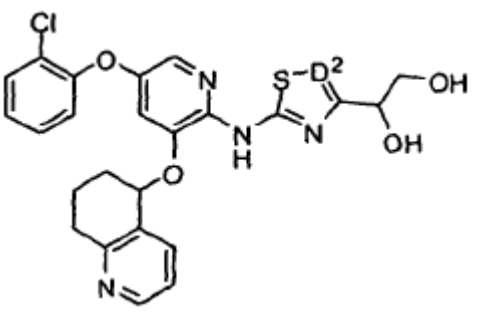
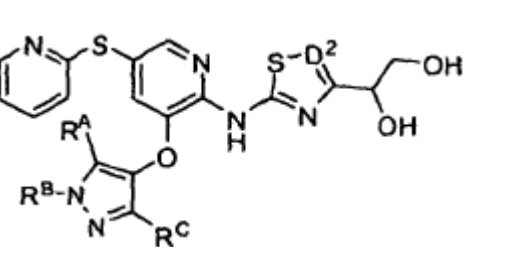
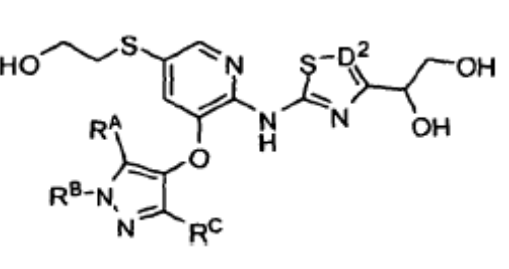
(Cont.)

48		D ² = CH
48A		D ² = N
49		D ² = CH
49A		D ² = N
50		D ² = CH
50A		D ² = N
51		D ² = CH
51A		D ² = N
52		D ² = CH
52A		D ² = N
53		D ² = CH
53A		D ² = N

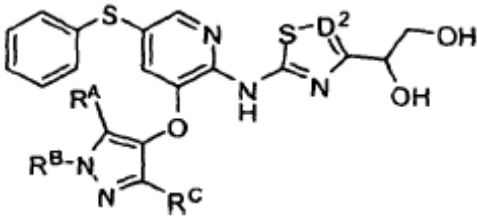
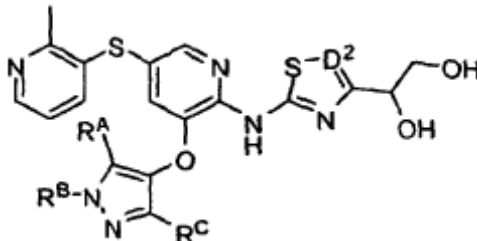
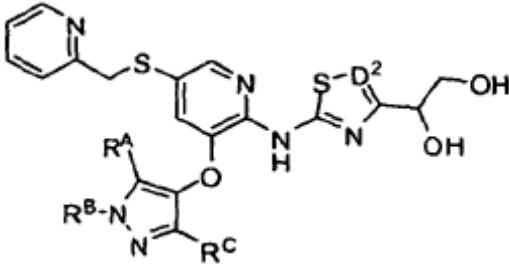
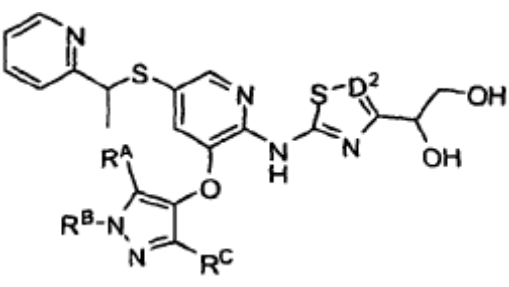
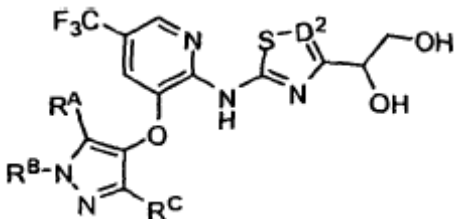
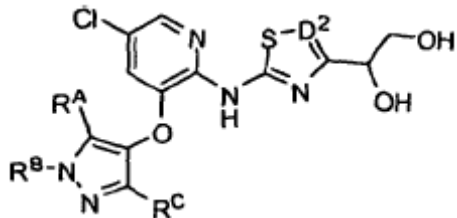
(Cont.)

54		D ² = CH
54A		D ² = N
55		D ² = CH
55A		D ² = N
56		D ² = CH
56A		D ² = N
57		D ² = CH
57A		D ² = N
58		D ² = CH
58A		D ² = N

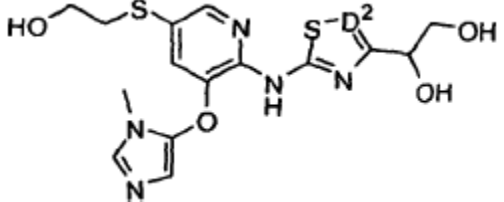
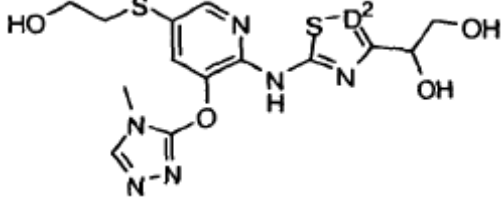
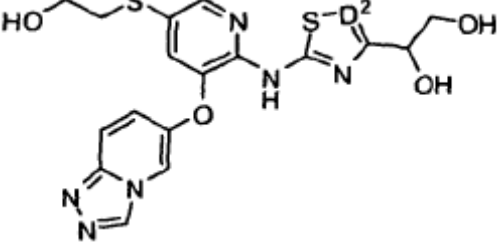
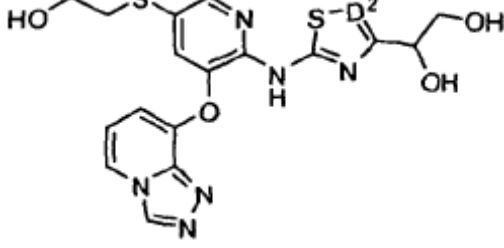
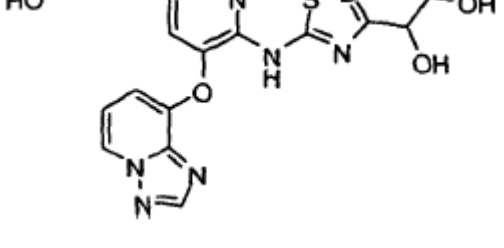
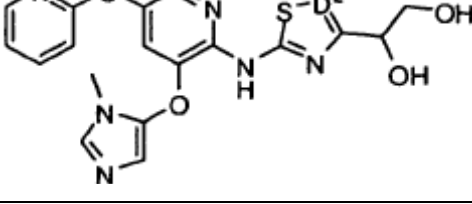
(Cont.)

59		$D^2 = \text{CH}$
59A		$D^2 = \text{N}$
60		$D^2 = \text{CH}$
60A		$D^2 = \text{N}$
61		$D^2 = \text{CH}$
61A		$D^2 = \text{N}$
62		$D^2 = \text{CH}$ R^A, R^B, R^C son indipendentemente H o Me
62A		$D^2 = \text{N}$ R^A, R^B, R^C son indipendentemente H o Me
63		$D^2 = \text{CH}$ R^A, R^B, R^C son indipendentemente H o Me
63A		$D^2 = \text{N}$ R^A, R^B, R^C son indipendentemente H o Me

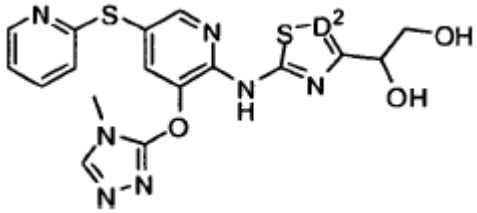
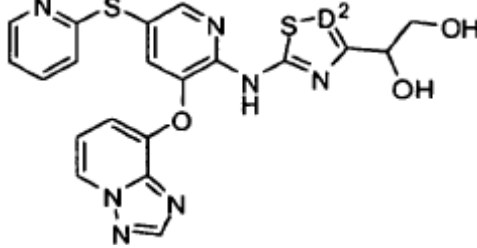
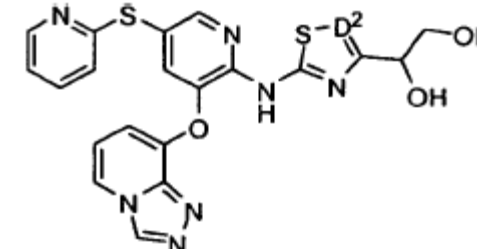
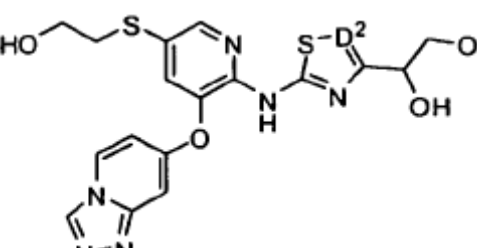
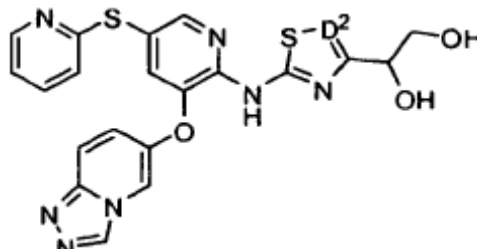
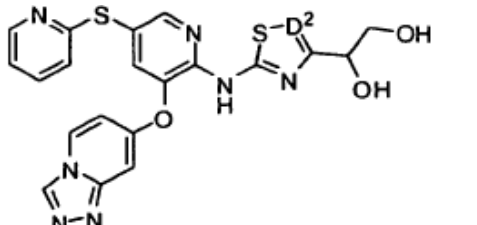
(Cont.)

64		$D^2 = \text{CH } R^A, R^B, R^C$ son indipendentemente H o Me
64A		$D^2 = \text{N } R^A, R^B, R^C$ son indipendentemente H o Me
65		$D^2 = \text{CH } R^A, R^B, R^C$ son indipendentemente H o Me
65A		$D^2 = \text{N } R^A, R^B, R^C$ son indipendentemente H o Me
66		$D^2 = \text{CH } R^A, R^B, R^C$ son indipendentemente H o Me
66A		$D^2 = \text{N } R^A, R^B, R^C$ son indipendentemente H o Me
67		$D^2 = \text{CH } R^A, R^B, R^C$ son indipendentemente H o Me
67A		$D^2 = \text{N } R^A, R^B, R^C$ son indipendentemente H o Me
68		$D^2 = \text{CH } R^A, R^B, R^C$ son indipendentemente H o Me
68A		$D^2 = \text{N } R^A, R^B, R^C$ son indipendentemente H o Me
69		$D^2 = \text{CH } R^A, R^B, R^C$ son indipendentemente H o Me
69A		$D^2 = \text{N } R^A, R^B, R^C$ son indipendentemente H o Me

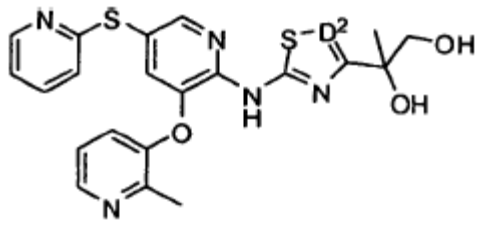
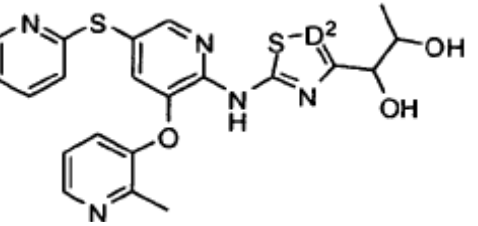
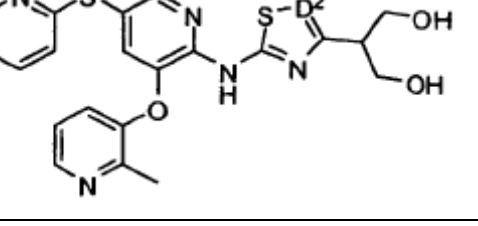
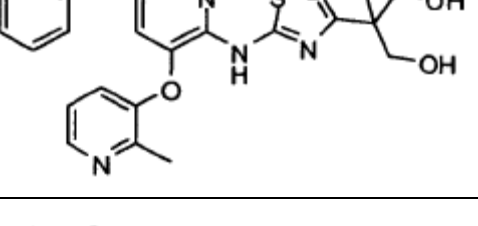
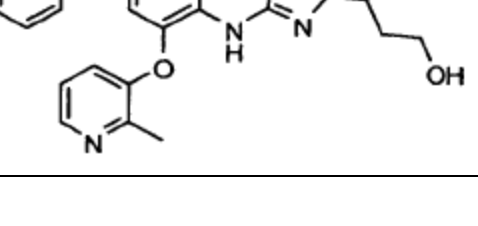
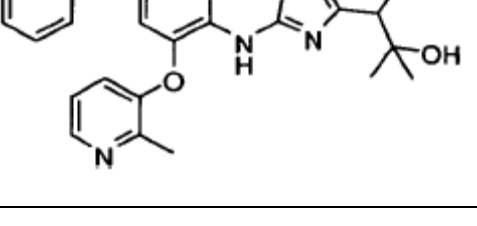
(Cont.)

70		D ² = CH
70A		D ² = N
71		D ² = CH
71A		D ² = N
72		D ² = CH
72A		D ² = N
73		D ² = CH
73A		D ² = N
74		D ² = CH
74A		D ² = N
75		D ² = CH
75A		D ² = N

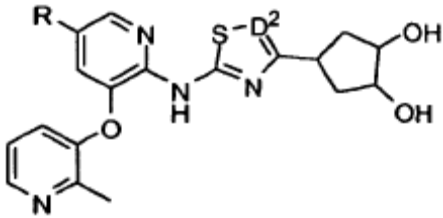
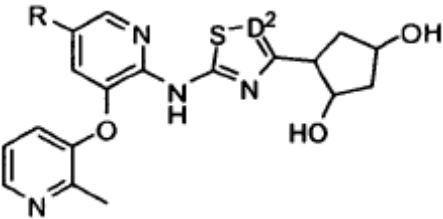
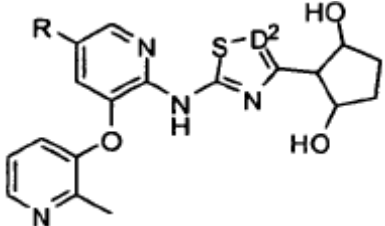
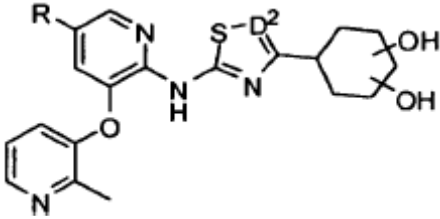
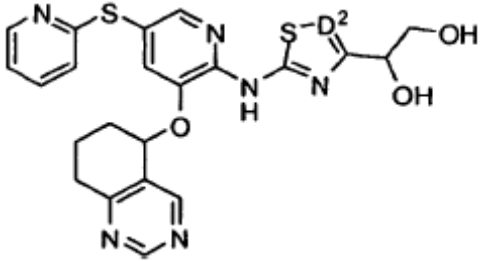
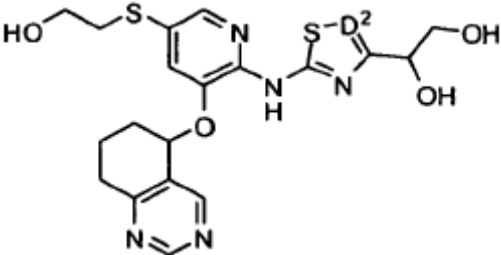
(Cont.)

76		D² = CH
76A		D² = N
77		D² = CH
77A		D² = N
78		D² = CH
78A		D² = N
79		D² = CH
79A		D² = N
80		D² = CH
80A		D² = N
81		D² = CH
81A		D² = N

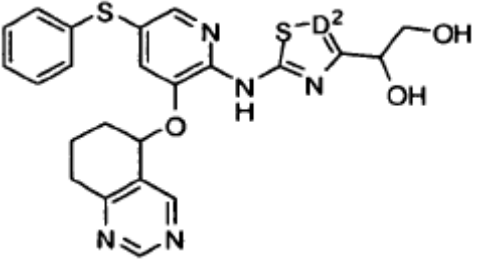
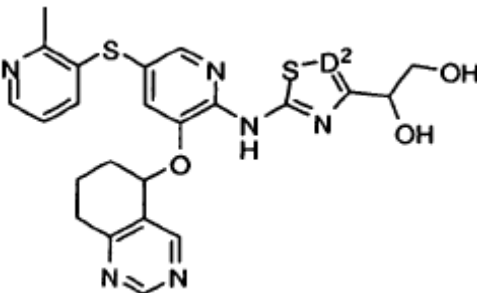
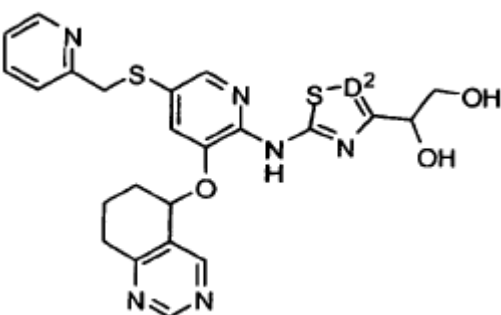
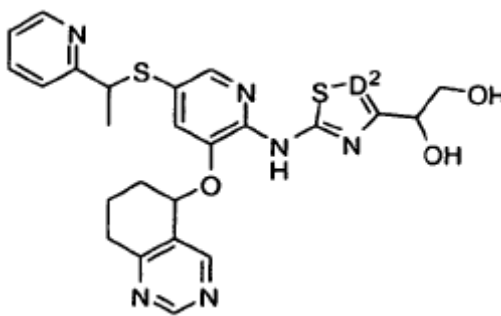
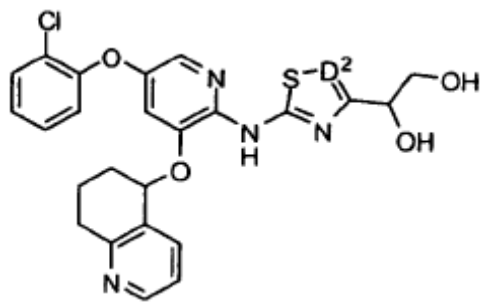
(Cont.)

82		$D^2 = CH$
82A		$D^2 = N$
83		$D^2 = CH$
83A		$D^2 = N$
84		$D^2 = CH$
84A		$D^2 = N$
85		$D^2 = CH$
85A		$D^2 = N$
86		$D^2 = CH$
86A		$D^2 = N$
87		$D^2 = CH$
87A		$D^2 = N$

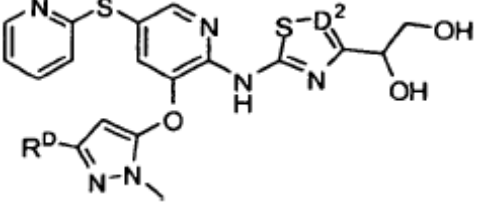
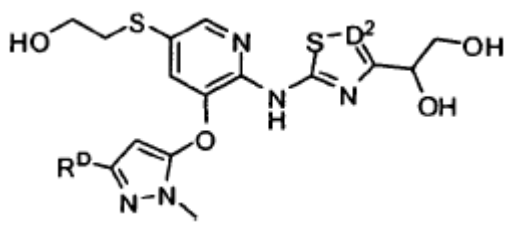
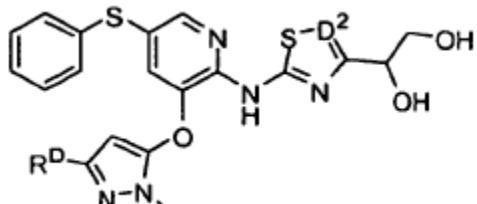
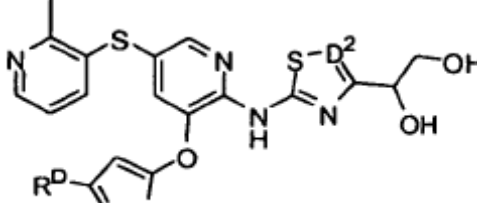
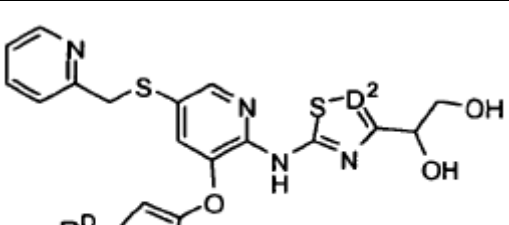
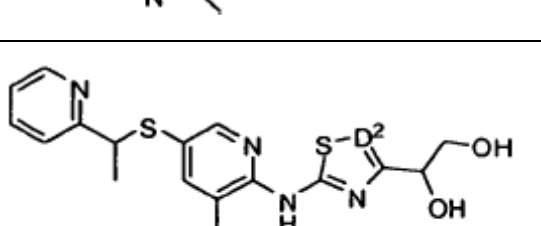
(Cont.)

88		$D^2 = \text{CH}$ R = S-pirid-2-ilo, CF_3 , S-2-metilpirid-3-ilo
88A		$D^2 = \text{N}$ R = S-pirid-2-ilo, CF_3 , S-2-metilpirid-3-ilo
89		$D^2 = \text{CH}$ R = S-pirid-2-ilo, CF_3 , S-2-metilpirid-3-ilo
89A		$D^2 = \text{N}$ R = S-pirid-2-ilo, CF_3 , S-2-metilpirid-3-ilo
90		$D^2 = \text{CH}$ R = S-pirid-2-ilo, CF_3 , S-2-metilpirid-3-ilo
90A		$D^2 = \text{N}$ R = S-pirid-2-ilo, CF_3 , S-2-metilpirid-3-ilo
91		$D^2 = \text{CH}$ R = S-pirid-2-ilo, CF_3 , S-2-metilpirid-3-ilo
91A		$D^2 = \text{N}$ R = S-pirid-2-ilo, CF_3 , S-2-metilpirid-3-ilo
92		$D^2 = \text{CH}$
92A		$D^2 = \text{N}$
93		$D^2 = \text{CH}$
93A		$D^2 = \text{N}$

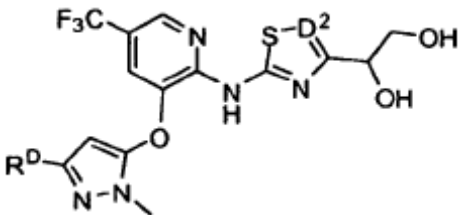
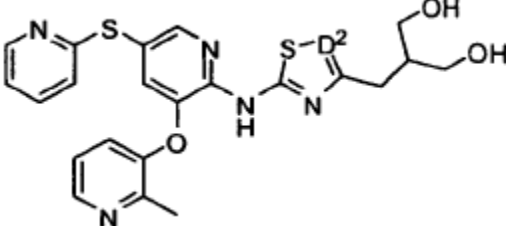
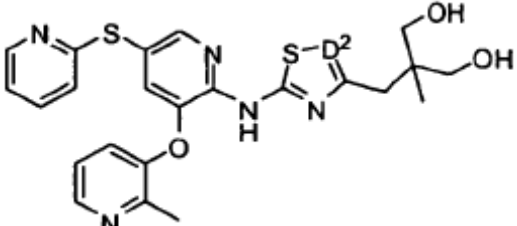
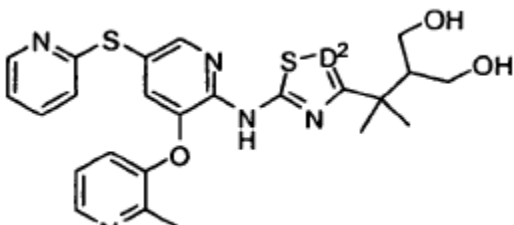
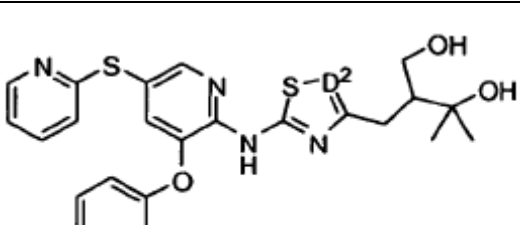
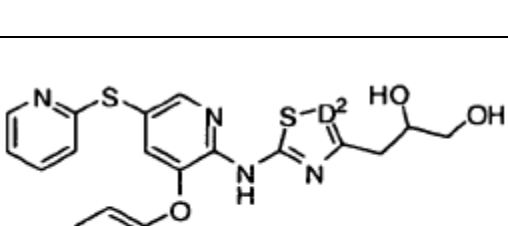
(Cont.)

94		$D^2 = CH$
94A		$D^2 = N$
95		$D^2 = CH$
95A		$D^2 = N$
96		$D^2 = CH$
96A		$D^2 = N$
97		$D^2 = CH$
97A		$D^2 = N$
98		$D^2 = CH$
98A		$D^2 = N$

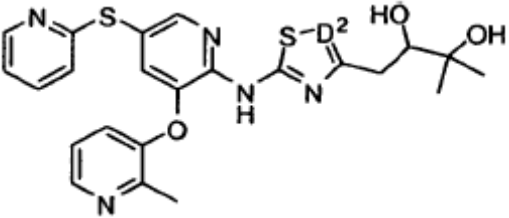
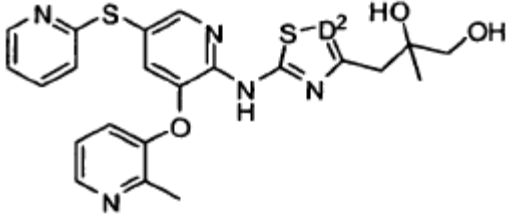
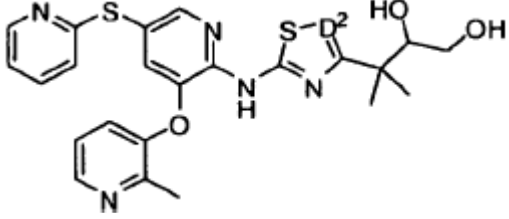
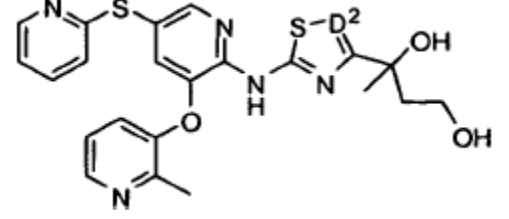
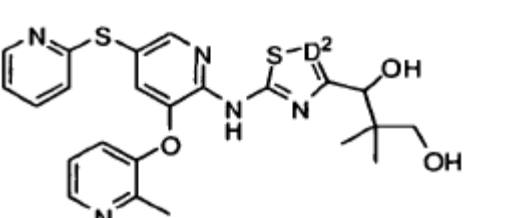
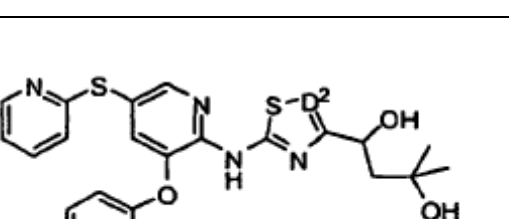
(Cont.)

99		$D^2 = \text{CH } R^D = \text{H, Me o CF}_3$
99A		$D^2 = \text{N } R^D = \text{H, Me o CF}_3$
100		$D^2 = \text{CH } R^D \text{ es H, CF}_3 \text{ o (alquilo C1-6)}$
100A		$D^2 = \text{N } R^D \text{ es H, CF}_3 \text{ o (alquilo C1-6)}$
101		$D^2 = \text{CH } R^D \text{ es H, CF}_3 \text{ o (alquilo C1-6)}$
101A		$D^2 = \text{N } R^D \text{ es H, CF}_3 \text{ o (alquilo C1-6)}$
102		$D^2 = \text{CH } R^D \text{ es H, CF}_3 \text{ o (alquilo C1-6)}$
102A		$D^2 = \text{N } R^D \text{ es H, CF}_3 \text{ o (alquilo C1-6)}$
103		$D^2 = \text{CH } R^D \text{ es H, CF}_3 \text{ o (alquilo C1-6)}$
103A		$D^2 = \text{N } R^D \text{ es H, CF}_3 \text{ o (alquilo C1-6)}$
104		$D^2 = \text{CH } R^D \text{ es H, CF}_3 \text{ o (alquilo C1-6)}$
104A		$D^2 = \text{N } R^D \text{ es H, CF}_3 \text{ o (alquilo C1-6)}$

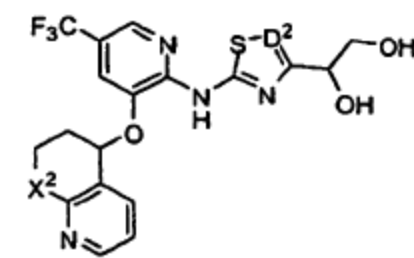
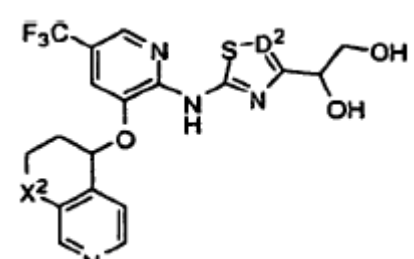
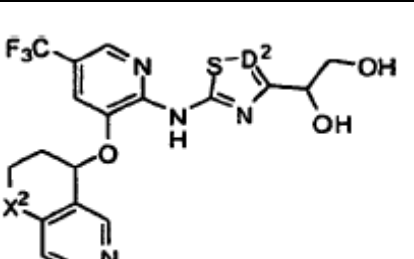
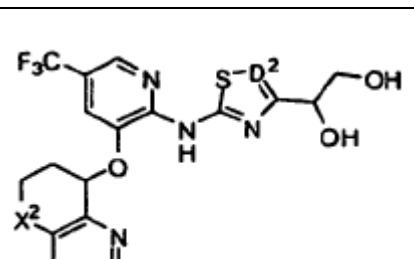
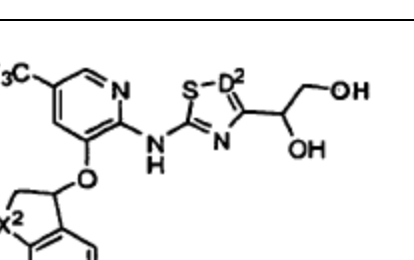
(Cont.)

105		$D^2 = \text{CH } R^D \text{ es H, CF}_3 \text{ o (alquilo C1-6)}$
105A		$D^2 = \text{N } R^D \text{ es H, CF}_3 \text{ o (alquilo C1-6)}$
106		$D^2 = \text{CH}$
106A		$D^2 = \text{N}$
107		$D^2 = \text{CH}$
107A		$D^2 = \text{N}$
108		$D^2 = \text{CH}$
108A		$D^2 = \text{N}$
109		$D^2 = \text{CH}$
109A		$D^2 = \text{N}$
110		$D^2 = \text{CH}$
110A		$D^2 = \text{N}$

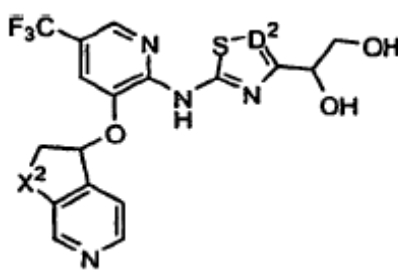
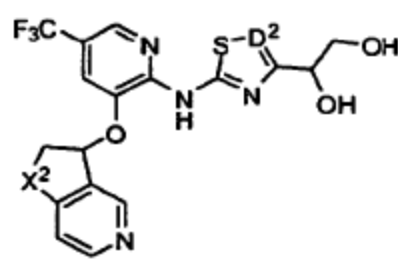
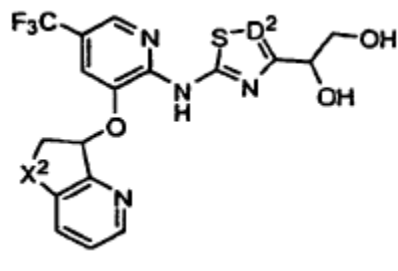
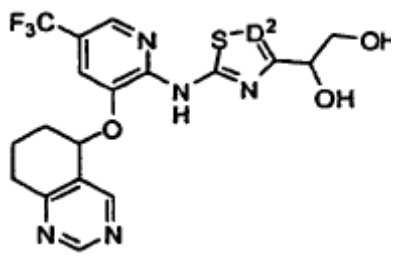
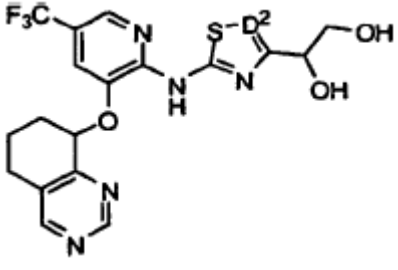
(Cont.)

111		$D^2 = CH$
111A		$D^2 = N$
112		$D^2 = CH$
112A		$D^2 = N$
113		$D^2 = CH$
113A		$D^2 = N$
114		$D^2 = CH$
114A		$D^2 = N$
115		$D^2 = CH$
115A		$D^2 = N$
116		$D^2 = CH$
116A		$D^2 = N$

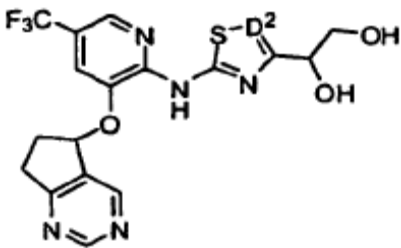
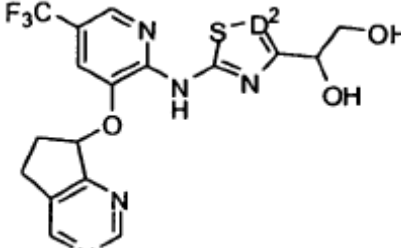
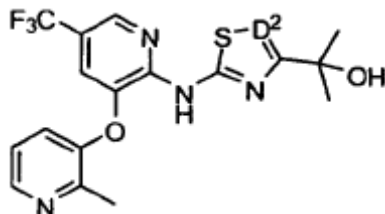
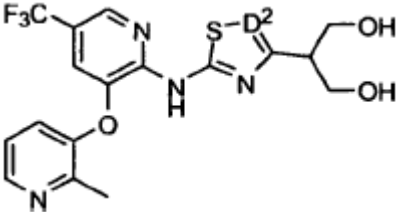
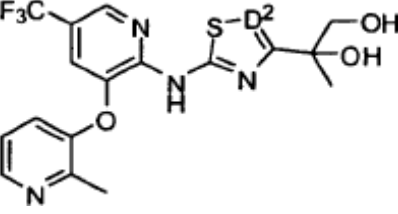
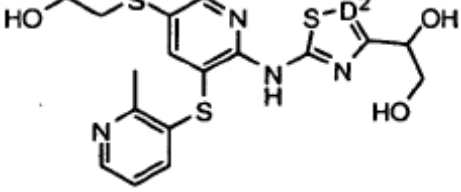
(Cont.)

117		$D^2 = CH \ x^{2*} = CH_2$
117A		$D^2 = CH_2 \ x^{2*} = O$
117B		$D_2 = N \ x_2^* = CH_2$
117C		$D^2 = N \ x^{2*} = O$
118		$D^2 = CH \ x^{2*} = CH_2$
118A		$D^2 = CH_2 \ x^{2*} = O$
118B		$D_2 = N \ x_2^* = CH_2$
118C		$D^2 = N \ x^{2*} = O$
119		$D^2 = CH \ x^{2*} = CH_2$
119A		$D^2 = CH_2 \ x^{2*} = O$
119B		$D_2 = N \ x_2^* = CH_2$
119C		$D^2 = N \ x^{2*} = O$
120		$D^2 = CH \ x^{2*} = CH_2$
120A		$D^2 = CH_2 \ x^{2*} = O$
120B		$D_2 = N \ x_2^* = CH_2$
120C		$D^2 = N \ x^{2*} = O$
121		$D^2 = CH \ x^{2*} = CH_2$
121A		$D^2 = CH_2 \ x^{2*} = O$
121B		$D_2 = N \ x_2^* = CH_2$
121C		$D^2 = N \ x^{2*} = O$

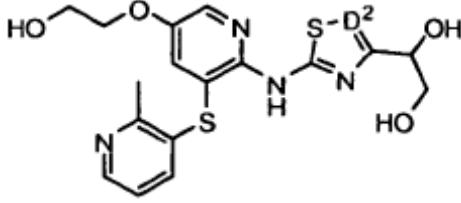
(Cont.)

122		$D^2 = CH \text{ } x^{2*} = CH_2$
122A		$D^2 = CH_2 \text{ } x^{2*} = O$
122B		$D_2 = N \text{ } x_2^* = CH_2$
122C		$D^2 = N \text{ } x^{2*} = O$
123		$D^2 = CH \text{ } x^{2*} = CH_2$
123A		$D^2 = CH_2 \text{ } x^{2*} = O$
133B		$D_2 = N \text{ } x_2^* = CH_2$
133C		$D^2 = N \text{ } x^{2*} = O$
124		$D^2 = CH \text{ } x^{2*} = CH_2$
124A		$D^2 = CH_2 \text{ } x^{2*} = O$
124B		$D_2 = N \text{ } x_2^* = CH_2$
124C		$D^2 = N \text{ } x^{2*} = O$
125		$D^2 = CH$
125A		$D^2 = N$
126		$D^2 = CH$
126A		$D^2 = N$

(Cont.)

127		D ² = CH
127A		D ² = N
128		D ² = CH
128A		D ² = N
129		D ² = CH
129A		D ² = N
130		D ² = CH
130A		D ² = N
131		D ² = CH
131A		D ² = N
132		D ² = CH
132A		D ² = N

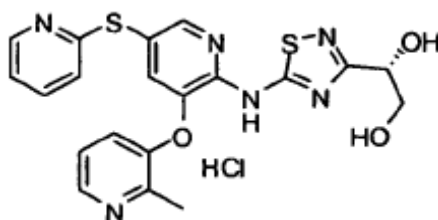
(Cont.)

133		D² = CH
133A		D² = N

Ejemplo 134

Clorhidrato de (S)-1-(5-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol

5



10 **Etapla A:** A 600 ml de DMF en un matraz de 4 cuellos, de 3.000 ml de fondo redondo equipado con un mecanismo agitador de hélice en atmósfera de nitrógeno se añadió 2-metilpiridin-3-ol (71,8 g, 658 mmol) y la reacción se enfrió a 2°C. Se añadió hidruro de sodio al 60% (26,3 g, 658 mmol) a una velocidad tal que la temperatura interna no excediera 10°C durante un periodo de 30 minutos. La reacción se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente durante 1 hora. A la reacción se añadió 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (150 g, 658 mmol) en una solución de 400 ml de DMF en dos porciones y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la reacción a temperatura ambiente, se añadió piridin-2-tiol (73,1 g, 658 mmol) como un sólido en porciones y la reacción se agitó durante 15 minutos para disolver el material. La reacción se enfrió a 3°C y se añadió de nuevo hidruro de sodio (26,3 g, 658 mmol) en porciones de manera que la temperatura interna no subió de 10°C (tiempo de adición de 35 minutos). La reacción se retiró del baño de hielo y se calentó a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 12 horas. La reacción se diluyó con 4 volúmenes (8 L) de salmuera. La mezcla se agitó durante 30 minutos, momento en el que se formó un sólido. El sólido se filtró y el filtrado se extrajo con MTBE (total 10 L). La fase de MTBE se concentró en vacío. El sólido se combinó con material concentrado y se disolvió en acetato de etilo (3 L). El EtOAc se lavó con salmuera (4x1L), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró en vacío. El sólido formado se molió en un polvo y se secó en vacío durante 4 horas. El material se recogió en 30 ml de MTBE/10 g de producto y la reacción se agitó durante 30 minutos. El sólido se filtró y se secó en vacío (2 horas). El licor madre se concentró y se trituró con MTBE (misma tasa de dilución). Los sólidos se combinaron y se secaron durante 3 horas en vacío obteniendo 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (181 g, 85%).

30 **Etapla B:** A H₂SO₄ concentrado (90 ml) enfriado en un baño de hielo, se añadió 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (43 g, 130 mmol) en porciones de manera que la temperatura interna no superó 50°C, pero no bajó de 25°C. Después de la adición completa, la mezcla se agitó en el baño de hielo hasta que la reacción comenzó a enfriarse, en cuyo punto la reacción se retiró del baño de hielo y la mezcla se calentó a 50°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente a agua con hielo durante 3 minutos (aproximadamente 1.400 ml de 30% de hielo en agua). La mezcla se enfrió adicionalmente en un baño de hielo a 5°C y se neutralizó a pH 10 con NaOH 4 M (aproximadamente 800 ml) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 20°C, en cuyo momento se formó un sólido. La mezcla se agitó durante 20 minutos. La mezcla se filtró y se lavó con MTBE (5 x 150 ml), hexanos (5 x 100 ml) y se secó en vacío obteniendo 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (43 g, 96%).

40 **Etapla C:** A un matraz de 3 cuellos de 2 L de fondo redondo se añadió hidróxido sódico acuoso 2 M (343 ml, 686 mmol) y la solución se enfrió en un baño de hielo. Se añadió bromo (12 ml, 257 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos mientras el baño de hielo se retiró. Se añadió 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (58 g, 171 mmol) como una suspensión en aproximadamente 600 ml de dioxano en 1 porción. Después de 30 minutos, se añadió HCl concentrado en porciones de 1 ml a un pH de 1. La reacción se agitó durante 15 minutos y se añadió NaOH 4 N a la solución a pH 10. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 750 ml), se lavó con agua (2 x 250 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material se secó en vacío a 50°C, en cuyo punto se formó un sólido rojo. El sólido se trituró con CH₂Cl₂ (aproximadamente 40 ml de CH₂Cl₂ a 5 g de material) y el sólido se filtró. El

sólido se lavó con CH_2Cl_2 y se secó bajo vacío a 50°C . El filtrado se concentró en vacío y el material se purificó sobre gel de sílice (3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) obteniendo un sólido rojo. Las dos cosechas se combinaron obteniendo 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (24 g, 45%).

Etapa D: A 1.000 ml de agua DI se añadió clorhidrato de hidroxil amina (51,0 g, 734 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió carbonato de sodio (38,1 g, 360 mmol) en 3 porciones grandes y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió THF (700 ml) a la reacción y se añadió (R)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carbaldehído (125 g, 734 mmol) en 1 porción en 800 ml de THF. La reacción se agitó durante 4 horas y se vertió en un embudo de decantación de 4 L y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con MTBE (aproximadamente 3.000 ml en total). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (700 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron en vacío obteniendo (S)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carbaldehído oxima (135 g, 99%) como un aceite viscoso claro.

Etapa E: A un matraz de 4 cuellos de 2 L de fondo redondo se añadió (S)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carbaldehído oxima (135,1 g, 729,4 mmol) y 750 ml de DMF. La reacción se colocó en un baño de agua y se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (97,40 g, 729,4 mmol) en porciones durante 2 minutos. La reacción se agitó en el baño de agua durante 3 horas, a continuación se diluyó con 2 L de MTBE y se lavó con 1 L de agua. El agua se extrajo con 500 ml de MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 800 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron en vacío obteniendo cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 98%) como un aceite viscoso de color verde.

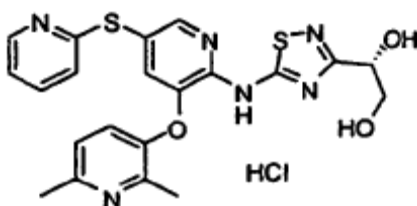
Etapa F: En un matraz de 4 cuellos de 5 L se añadió cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 719 mmol) en 2,3 L de THF. El material se enfrió a 3°C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (56,1 ml, 719 mmol) en porciones de 10 ml durante 10 minutos. Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (126 ml, 719 mmol) mediante un embudo de adición durante 12 minutos. La reacción se agitó en el baño de hielo durante 30 minutos y, a continuación, a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se filtró y los sólidos se lavaron con MTBE (aproximadamente 3 L). El filtrado se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice (7:1 a 3:1 de hexanos/ EtOAc) obteniendo un aceite que solidificó lentamente en vacío. Los sólidos se molieron usando un mortero, se lavaron con hexanos (aproximadamente 1.000 ml) y se secaron obteniendo cloruro de (R)-N-(metilsulfoniloxi)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 531 mmol, rendimiento 73,8%) como un sólido de color blanco.

Etapa G: A 700 ml de acetonitrilo se añadió isotiocianato de sodio (12,5 g, 155 mmol), piridina (25,2 ml, 309 mmol) y cloruro de (R)-N-(metilsulfoniloxi)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carbimidoilo (38,4 g, 129 mmol) y la reacción se calentó a 60°C durante 15 minutos (se formó un sólido blanco). A la mezcla se añadió 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (32 g, 103 mmol) como un sólido y la reacción se agitó durante 14 horas a 60°C . La reacción se enfrió y se concentró en vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y NaOH 1N. La mezcla acuosa (básica, aproximadamente 700 ml) se extrajo dos veces con EtOAc (volumen total de 3.000 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1 N (300 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en aproximadamente 1 kg de gel de sílice usando 1:1 de $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ con 1% de MeOH como eluyente obteniendo (S)-N-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (38,7 g, 72,4 mmol, rendimiento 70,2%).

Etapa H: En 1 L de etanol absoluto se añadió (S)-N-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (41 g, 76,7 mmol) y la reacción se calentó a 80°C . Se añadieron 41 ml de HCl acuoso (11,6 ml de HCl concentrado diluido en agua). Después de 2 horas, el material sólido resultante se filtró en caliente, se lavó con etanol (200 ml) y se secó en vacío obteniendo el producto bruto en forma de un sólido que contenía aproximadamente el 2% del material de partida. Los sólidos se suspendieron en EtOH (1 L) y se calentaron a 80°C seguido de 41 ml de HCl acuoso (11,6 ml de HCl concentrado diluido en agua). Después de 3,5 horas, el material sólido resultante se filtró en caliente, se lavó con etanol (200 ml) y se secó en vacío obteniendo clorhidrato de (S)-1-(5-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol (35 g, 85%). Espectro de masas (apci) $m/z = 455,2$ ($\text{M}+\text{H}-\text{HCl}$).

Ejemplo 135

Clorhidrato de (S)-1-(5-(3-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol



Etapa A: A una solución a 0°C de 2,6-dimetilpiridin-3-ol (10 g, 81,2 mmol) en DMF (50 ml) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 3,4 g, 85 mmol). Después de 15 minutos, se añadió 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (18,5 g, 81 mmol) y la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió lentamente a 500 ml de agua con agitación rápida. Se formó un sólido rojo claro y, a continuación, el material formó una goma. La goma se extrajo en acetato de etilo, y los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron en vacío obteniendo 5-bromo-3-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (25 g, 82 mmol, rendimiento 101%).

Etapa B: A 5-bromo-3-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (25 g, 82 mmol) se añadió ácido sulfúrico concentrado (25 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se vertió sobre hielo (500 ml) y la mezcla acuosa se neutralizó usando NaOH al 50%. Se formó un sólido a pH 7. El sólido se recogió y se secó en vacío obteniendo 3-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-bromopicolinamida (24,2 g, 92%).

Etapa C: A una solución a 0°C de NaOH (150 ml, 2 M) se añadió bromo (14,4 g, 90 mmol), seguido de 3-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-bromopicolinamida (24 g, 75 mmol) disuelto en dioxanos (300 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y, a continuación, a 80°C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH 1 con HCl concentrado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se basificó a pH 10 usando NaOH 2M. La capa acuosa se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron en vacío obteniendo 5-bromo-3-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)piridin-2-amina (20,5 g, 92%).

Etapa D: Un matraz de 250 ml se cargó con 5-bromo-3-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)piridin-2-amina (5,00 g, 17,66 mmol) y THF (100 ml) y se purgó con nitrógeno. La solución se enfrió a -78°C, se añadió metil litio (1,6 M en hexanos, 12,7 ml, 20,4 mmol) y la reacción se agitó durante 5 minutos. Se añadió butil litio (2,5 M en hexanos, 8,1 ml, 20,4 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos a -78°C (se formaron sólidos). Se añadió 2-(2-(piridin-3-il)disulfanil)piridina (4,49 g, 20,4 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La reacción se vertió en NH₄Cl acuoso, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró en vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (5% MeOH en CH₂Cl₂) obteniendo 3-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (3,5 g, 63%).

Etapa E: En 1.000 ml de agua DI se añadió clorhidrato de hidroxil amina (51,0 g, 734 mmol) y la reacción se agitó durante 5 minutos. Se añadió carbonato de sodio (38,1 g, 360 mmol) en 3 porciones grandes y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió THF (700 ml) a la reacción y se añadió (R)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído (125 g, 734 mmol) en 1 porción en 800 ml de THF. La reacción se agitó durante 4 horas y se vertió en un embudo de decantación de 4 L y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con MTBE (aproximadamente 3.000 ml en total). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (700 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron en vacío obteniendo (S)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído oxima (135 g, 99%) como un aceite viscoso claro.

Etapa F: A un matraz de 4 cuellos de 2 L de fondo redondo se añadió (S)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído oxima (135,1 g, 729,4 mmol) y se disolvió en 750 ml de DMF. La reacción se colocó en un baño de agua y se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (97,40 g, 729,4 mmol) en porciones durante 2 minutos. La reacción se agitó en el baño de agua durante 3 horas, a continuación se diluyó con 2 L de MTBE y se lavó con 1 L de agua. El agua se extrajo con 500 ml de MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 800 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron en vacío obteniendo cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 98%) como un aceite viscoso de color verde.

Etapa G: En un matraz de 4 cuellos de 5 L se añadió cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 719 mmol) en 2,5 L de THF. El material se enfrió a 3°C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (56,1 ml, 719 mmol) en porciones de 10 ml durante 10 minutos. A continuación, se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (126 ml, 719 mmol) mediante un embudo de adición durante 12 minutos. La reacción se agitó en el baño de hielo durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se filtró y los sólidos se lavaron con MTBE (aproximadamente 3 L). El filtrado se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice (7:1 a 3:1 de Hex/EtOAc) obteniendo un aceite que solidificó lentamente bajo vacío. Los sólidos se trituraron con un mortero, se lavaron con hexanos (aproximadamente 1.000 ml) y se secaron obteniendo cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 531 mmol, rendimiento 73,8%) como un sólido de color blanco.

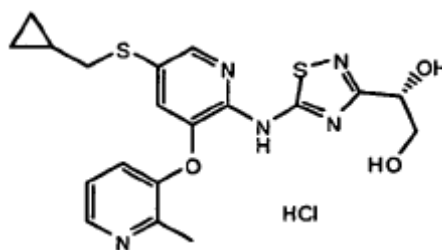
Etapa H: A una solución de isotiocianato de sodio (0,24 g, 3,0 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se añadió piridina (0,51 g, 6,5 mmol) seguido de cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (0,77 g, 2,6 mmol) y la reacción se agitó a 60°C durante 20 minutos, seguido de la adición de 3-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (0,70 g, 2,2 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a 60°C. La reacción se concentró en vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y NaOH 2 M. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron en vacío. El material se purificó sobre gel de sílice (30% de EtOAc en CH₂Cl₂) obteniendo (S)-N-(3-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaespiro[4.5]

decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,50 g, 0,91 mmol, rendimiento 42%).

Etapla I: A una solución de (S)-N-(3-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,70 g, 1,3 mmol) en etanol (20 ml) se añadió HCl concentrado (2,4 ml) y la reacción se calentó a 80°C durante 2 horas. La reacción se concentró y el material se trituró con EtOH. El sólido se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa obteniendo el producto puro. El producto se recogió en etanol y se añadió HCl (2 M en éter). La mezcla se agitó durante 2 horas y se concentró en vacío y se secó en vacío obteniendo el producto como la sal HCl (73,2 mg, 12%). Espectro de masas (apci) m/z = 469,2 (M+H-HCl).

Ejemplo 136

Clorhidrato de (S)-1-(5-(5-(ciclopropilmetiltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol



Etapla A: A una solución de 2-metilpiridin-3-ol (11,8 g, 108 mmol) en DMF a 0°C se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 4,32 g, 108 mmol) en pequeñas porciones y la reacción se calentó a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (24,6 g, 108 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua (1.000 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x) y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron en vacío obteniendo 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (15 g, 48%).

Etapla B: A 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (15 g, 52 mmol) se añadió H₂SO₄ concentrado (30 ml) y la suspensión se dejó bajo agitación durante la noche, en cuyo punto el material se disolvió completamente. La reacción se vertió en agua a 0°C en pequeñas porciones. Mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20°C, la capa acuosa se basificó mediante la adición de gránulos de NaOH, a un pH de -5, en cuyo momento se formó un sólido. El sólido se filtró y la capa acuosa restante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas, combinadas con el sólido, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron en vacío obteniendo 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinamida (11 g, 69%).

Etapla C: A una solución de NaOH (2 M, 90 ml, 182 mmol) a 0°C se añadió bromo (8,71 g, 54 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. A esta mezcla se añadió 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinamida (11,2 g, 36,3 mmol) en dioxanos (100 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora seguido por calentamiento a 80°C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH 1 usando HCl concentrado. La reacción se basificó y se precipitó un sólido. El sólido se filtró y se secó en vacío obteniendo 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-amina (4,1 g, 41%).

Etapla D: En 1.000 ml de agua DI se añadió clorhidrato de hidroxil amina (51,0 g, 734 mmol) y la reacción se agitó durante 5 minutos. Se añadió carbonato de sodio (38,1 g, 360 mmol) en 3 porciones grandes y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió THF (700 ml) a la reacción y se añadió (R)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído (125 g, 734 mmol) en 800 ml de THF en 1 porción. La reacción se agitó durante 4 horas, a continuación se vertió en un embudo de decantación de 4 L. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con MTBE (aproximadamente 3.000 ml en total). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (700 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron en vacío obteniendo (S)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído oxima (135 g, 99%) como un aceite viscoso claro.

Etapla E: A un matraz de 4 cuellos de 2 L de fondo redondo se añadió (S)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído oxima (135,1 g, 729,4 mmol) disuelto en 750 ml de DMF. La reacción se colocó en un baño de agua y se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (97,40 g, 729,4 mmol) en porciones durante 2 minutos. La reacción se agitó en el baño de agua durante 3 horas. La reacción se diluyó con 2 L de MTBE y se lavó con 1 L de agua. El agua se extrajo con 500 ml de MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 800 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron en vacío obteniendo cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 98%) como un aceite viscoso de color verde.

Etapla F: En un matraz de 4 cuellos de 5 L se añadió cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo

(158 g, 719 mmol) en 2,5 L de THF. El material se enfrió a 3°C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (56,1 ml, 719 mmol) en porciones de 10 ml durante 10 minutos. A continuación, se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (126 ml, 719 mmol) mediante un embudo de adición durante 12 minutos. La reacción se agitó en el baño de hielo durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se filtró y los sólidos se lavaron con MTBE (aproximadamente 3 L). El filtrado se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice (3 kg de sílice, 7:1 a 3:1 de Hex/EtOAc) obteniendo un aceite que solidificó lentamente en vacío. Los sólidos se molieron en un mortero y se lavaron con hexanos (aproximadamente 1.000 ml) y se secaron obteniendo cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 531 mmol, rendimiento 73,8%) como un sólido de color blanco.

Etapa G: En 100 ml de acetonitrilo se añadió tioisocianato de sodio (1,5 g, 20 mmol), piridina (3,5 g, 44 mmol), seguido de cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (5,2 g, 18 mmol) y la reacción se calentó a 60°C durante 30 minutos. Se añadió 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-amina (4,1 g, 15 mmol) y la reacción se calentó durante la noche a 60°C. La reacción se concentró a un cuarto del volumen y el residuo se repartió entre EtOAc y agua hecha básica con NaOH 1N. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron en vacío. El material se purificó en gel de sílice (25% de EtOAc en CH₂Cl₂) obteniendo (S)-N-(5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (5,4 g, 73%).

Etapa H: A una solución de (S)-N-(5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (3,1 g, 6,14 mmol) en dioxanos (30 ml) purgado continuamente con nitrógeno, se añadió Xanphos (0,177 g, 0,303 mmol), Pd₂dba₃ (0,14 g, 0,153 mmol), metil 3-mercaptopropionato (0,73 g, 6,14 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,17 ml, 6,45 mmol) y la reacción se calentó durante la noche a 80°C. La reacción se concentró en vacío y el residuo se purificó sobre gel de sílice (5% de MeOH/CH₂Cl₂) obteniendo 3-(6-(3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-3-iltio)propanoato de (S)-metilo (2,3 g, 68%).

Etapa I: A una solución de 3-(6-(3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-3-iltio)propanoato de (S)-metilo (0,428 g, 0,787 mmol) en THF (20 ml) se añadió de 2-metilpropan-2-olato de potasio (1 M en THF, 2,36 ml, 2,36 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió (bromometil) ciclopropano (0,106 g, 0,787 mmol) seguido por DMF (5 ml) y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se vertió en EtOAc (500 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución 1:1 de agua, NaOH 1 N (100 ml en total) y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró en vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (40% de EtOAc/CH₂Cl₂) obteniendo (S)-N-(5-(ciclopropilmetiltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,30 g, 0,586 mmol, rendimiento 74,5%).

Etapa J: A una solución de (S)-N-(5-(ciclopropilmetiltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,30 g, 0,586 mmol) en etanol (20 ml) se añadió HCl 1 M (0,87 ml) y la reacción se calentó a 80°C durante 2 horas. La reacción se enfrió y se concentró en vacío y el sólido se trituró con etanol. El sólido se secó en vacío obteniendo (S)-1-(5-(5-(ciclopropilmetiltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol (0,146 g, 0,338 mmol, rendimiento 57,7%) como la sal mono HCl. Espectro de masas (apci) m/z = 432,0 (M+H-HCl).

Ejemplo 137

(S)-1-(5-(3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,3,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol

Etapa A: Se disolvió acetato de 2-bromopiridin-3-ilo (10 g, 46 mmol) en THF (80 ml) y trietilamina (32 ml, 231 mmol), etiniltrimetilsilano (19,5 ml, 139 mmol) y CuI (0,44 g, 2,3 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 15 minutos, a continuación, se añadió PdCl₂(PPH₃)₂ (1,6 g, 2,3 mmol) y la mezcla se agitó en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró en vacío, se disolvió en EtOAc al 25% en hexanos, se filtró y se purificó sobre gel de sílice (25% de acetato de etilo/hexanos) obteniendo acetato de 2-((trimetilsilil)etil)piridin-3-ilo (9,7 g, 41 mmol).

Etapa B: A una solución de acetato de 2-((trimetilsilil)etil)piridin-3-ilo (9,5 g, 41 mmol) en THF (200 ml) se añadió agua (25 ml). La reacción se enfrió a 0°C y se añadió TBAF (1 M, 45 ml, 45 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua (100 ml) y el volumen se redujo a la mitad. El producto se extrajo en éter (3 x 100 ml), se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. La solución se concentró en vacío obteniendo acetato de 2-etilpiridin-3-ilo (5,5 g, 34 mmol) como un aceite de color marrón claro.

Etapa C: A una solución de acetato de 2-etilpiridin-3-ilo (5,0 g, 31 mmol) en etanol (50 ml) se añadió PtO₂ (0,50 g, 2,2 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno y se colocó bajo un balón de doble capa de hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación, se filtró y se concentró en vacío obteniendo acetato de 2-etilpiridin-3-ilo (5,1 g, 31 mmol) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa D: A una solución de acetato de 2-etilpiridin-3-ilo (5,1 g, 31 mmol) en etanol (50 ml) se añadió 3M LiOH (50 ml, 150 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró hasta la sequedad y se purificó sobre gel de sílice (10% de MeOH en CH₂Cl₂) obteniendo 2-etilpiridin-3-ol (2,5 g, 20 mmol).

Etapa E: A una solución de 2-etilpiridin-3-ol (2,5 g, 20,3 mmol) en DMF (20 ml) a 0°C se añadió hidruro de sodio (0,512 g, 21,3 mmol). Después de 15 minutos, se añadió 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (4,63 g, 20,3 mmol) y la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió piridin-2-tiol (0,804 g, 7,23 mmol) seguido por hidruro de sodio (0,182 g, 7,60 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (25 a 75% de EtOAc en hexanos) obteniendo 3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (1,4 g, 4,19 mmol).

Etapa F: Se agitó 3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (1,4 g, 4,19 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (10 ml) durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió hielo (100 g) y la solución se neutralizó usando NaOH 4M. Se añadió hielo según era necesario para mantener la temperatura por debajo de 20°C. El producto se extrajo en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró obteniendo 3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (1,5 g, 4,2 mmol).

Etapa G: Una solución 1 M de NaOH (10,6 ml, 21,2 mmol) se enfrió a 0°C y se añadió bromo (0,38 ml, 7,4 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió dioxano (15 ml) seguido de 3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (1,50 g, 4,25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió HCl concentrado hasta que la solución era pH 1 y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La reacción se hizo básica con NaOH 1M y el producto se extrajo en acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. La solución se concentró y se purificó sobre gel de sílice (50 a 100% de EtOAc en hexanos) obteniendo 3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (0,620 g, 1,91 mmol).

Etapa H: En 1.000 ml de agua DI se añadió clorhidrato de hidroxil amina (51,0 g, 734 mmol) y la reacción se agitó durante 5 minutos. Se añadió carbonato de sodio (38,1 g, 360 mmol) en 3 porciones grandes y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió THF (700 ml) a la reacción y se añadió (R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído (125 g, 734 mmol) en 1 porción en 800 ml de THF. La reacción se agitó durante 4 horas, después se vertió en un embudo de decantación de 4 L y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo dos veces con MTBE (aproximadamente 3.000 ml en total). Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con agua (700 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron en vacío obteniendo (S)-1,4-dioxaspiro[4.5] decano-2-carbaldehído oxima (135 g, 99%) como un aceite viscoso claro.

Etapa I: A un matraz de 4 cuellos de 2 L de fondo redondo se añadió (S)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído oxima (135,1 g, 729,4 mmol) y 750 ml de DMF. La reacción se colocó en un baño de agua y se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (97,40 g, 729,4 mmol) en porciones durante 2 minutos. La reacción se agitó en el baño de agua durante 3 horas. La reacción se diluyó con 2 L de MTBE y se lavó con 1 L de agua. El agua se extrajo con 500 ml de MTBE, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 800 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron en vacío obteniendo cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 98%) como un aceite viscoso de color verde.

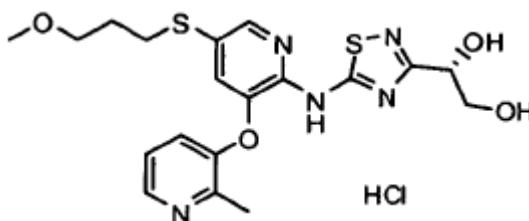
Etapa J: A un matraz de 4 cuellos de 5 L se añadió cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 719 mmol) en 2,5 L de THF. El material se enfrió a 3°C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (56,1 ml, 719 mmol) en porciones de 10 ml durante 10 minutos. A continuación, se añadió N,N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (126 ml, 719 mmol) mediante de un embudo de adición durante 12 minutos. La reacción se agitó en el baño de hielo durante 30 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se filtró y los sólidos se lavaron con MTBE (aproximadamente 3 L). El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (3 kg de sílice, 7:1 a 3:1 de Hex/EtOAc) obteniendo un aceite que solidificó lentamente en vacío. Los sólidos se molieron usando un mortero, se lavaron con hexanos (aproximadamente 1.000 ml) y se secaron obteniendo cloruro de (R)-N-(metilsulfoniloxi)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 531 mmol, rendimiento 73,8%) como un sólido de color blanco.

Etapa K: Se disolvieron cloruro de (R)-N-(metilsulfoniloxi)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (0,854 g, 2,87 mmol), piridina (0,618 ml, 7,64 mmol) y tiocianato de sodio (0,310g, 3,82 mmol) en acetonitrilo (10 ml). La solución se calentó a 60°C durante 30 minutos. Se añadió 3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (0,620 g, 1,91 mmol) y la reacción se calentó a 60°C durante la noche. La solución se inactivó con solución saturada acuosa de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. El material se purificó sobre gel de sílice (25 a 100% de acetato de etilo en hexanos) obteniendo (S)-N-(3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,600 g, 1,09 mmol).

Etapas L: Se disolvió (S)-N-(3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,600 g, 1,09 mmol) en etanol (25 ml) y se añadieron agua (600 mg) y HCl concentrado (600 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, se concentró en vacío, se disolvió y se concentró con EtOH (2 x 50 ml). El material se trituró en acetonitrilo obteniendo (S)-1-(5-(3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol (0,420 g, 0,90 mmol, 82%) como un sólido. Espectro de masas (apci) $m/z = 469,1$ (M+H-HCl).

Ejemplo 138

Clorhidrato de (S)-1-(5-(5-(3-metoxipropiltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol



Etapas A: A una solución de 2-metilpiridin-3-ol (11,8 g, 108 mmol) en DMF a 0°C se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 4,32 g, 108 mmol) en pequeñas porciones y la reacción se calentó a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió 5-bromo-3-nitropicolonitrilo (24,6 g, 108 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua (1.000 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron en vacío obteniendo 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (15 g, 48%).

Etapas B: A 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (15 g, 52 mmol) se añadió H_2SO_4 concentrado (30 ml) y la suspensión se agitó durante la noche, momento en el cual el material se disolvió completamente. La reacción se vertió en agua a 0°C en pequeñas porciones. Mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20°C, la capa acuosa se basificó a aproximadamente un pH de 5 mediante la adición de gránulos de NaOH, momento en el cual se formó un sólido. El sólido se filtró, y la capa acuosa restante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas, combinadas con el sólido, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron en vacío obteniendo 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinamida (11 g, 69%).

Etapas C: A una solución de NaOH (2 M, 90 ml, 182 mmol) a 0 °C se añadió bromo (8,71 g, 54 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. A esta mezcla se añadió 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinamida (11,2 g, 36,3 mmol) en dioxanos (100 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora seguido por calentamiento a 80°C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH 1 con HCl concentrado. La reacción se basificó y se precipitó un sólido. El sólido se filtró y se secó en vacío obteniendo el producto 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-amina (4,1 g, 41%).

Etapas D: En 1.000 ml de agua DI se añadió clorhidrato de hidroxil amina (51,0 g, 734 mmol) y la reacción se agitó durante 5 minutos. El carbonato de sodio (38,1 g, 360 mmol) se añadió en 3 porciones grandes y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió THF (700 ml) a la reacción y se añadió (R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído (125 g, 734 mmol) en 1 porción en 800 ml de THF. La reacción se agitó durante 4 horas y se vertió en un embudo de decantación de 4 L y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con MTBE (aproximadamente 3.000 ml en total). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (700 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron en vacío obteniendo (S)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído oxima (135 g, 99%) como un aceite viscoso claro.

Etapas E: A un matraz de 4 cuellos de 2 L de fondo redondo se añadió (S)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído oxima (135,1 g, 729,4 mmol) disuelto en 750 ml de DMF. La reacción se colocó en un baño de agua y se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (97,40 g, 729,4 mmol) en porciones durante 2 minutos. La reacción se agitó en el baño de agua durante 3 horas, a continuación se diluyó con 2 L de MTBE y se lavó con 1 L de agua. El agua se extrajo con 500 ml de MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 800 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron en vacío obteniendo cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 98%) como un aceite viscoso de color verde.

Etapas F: En un matraz de 4 cuellos de 5 L se añadió cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 719 mmol) en 2,5 L de THF. El material se enfrió a 3°C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (56,1 ml, 719 mmol) en porciones de 10 ml durante 10 minutos. A continuación, se añadió N,N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (126

ml, 719 mmol) mediante un embudo de adición durante 12 minutos. La reacción se agitó en el baño de hielo durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se filtró y los sólidos se lavaron con MTBE (aproximadamente 3 L). El filtrado se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice (3 kg de sílice, 7:1 a 3:1 Hexano/EtOAc) obteniendo un aceite que solidificó lentamente en vacío. Los sólidos se molieron en un mortero, se lavaron con hexanos (aproximadamente 1.000 ml) y se secaron obteniendo cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 531 mmol, rendimiento 73,8%) como un sólido de color blanco

Etapas G: En 100 ml de acetonitrilo se añadió tioisocianato de sodio (1,5 g, 20 mmol), piridina (3,5 g, 44 mmol), seguido de cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (5,2 g, 18 mmol) y la reacción se calentó a 60°C durante 30 minutos. Se añadió 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-amina (4,1 g, 15 mmol) y la reacción se calentó durante la noche a 60°C. La reacción se concentró a un volumen de aproximadamente una cuarta parte, el residuo se repartió entre EtOAc y la capa acuosa se hizo básica con NaOH 1N. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron en vacío. El material se purificó en gel de sílice (25% de EtOAc en CH₂Cl₂) obteniendo (S)-N-(5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (5,4 g, 73%).

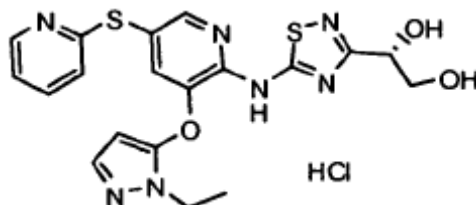
Etapas H: A una solución de (S)-N-(5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (3,1 g, 6,14 mmol) en dioxanos (30 ml) purgado continuamente con nitrógeno, se añadió Xanphos (0,177 g, 0,303 mmol), Pd₂dba₃ (0,14 g, 0,153 mmol), 3-mercaptopropionato de metilo (0,73 g, 6,14 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,17 ml, 6,45 mmol) y la reacción se calentó durante la noche a 80°C. La reacción se concentró en vacío y el residuo se purificó sobre gel de sílice (5% de MeOH/CH₂Cl₂) obteniendo 3-(6-(3-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-3-iltio)propanoato de (S)-metilo (2,3 g, 68%).

Etapas I: Se disolvió 3-(6-(3-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-3-iltio)propanoato de (S)-metilo (105 mg, 0,19 mmol) en THF (5 ml) y se añadió KOtBu (65 mg, 0,58 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se añadió 1-bromo-3-metoxipropano (37 mg, 0,24 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice (60-75% de acetato de etilo/hexanos) obteniendo (S)-N-(5-(3-metoxipropiltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (85 mg, rendimiento 83%) como un sólido vítreo incoloro.

Etapas J: Se disolvió (S)-N-(5-(3-metoxipropiltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (85 mg, 0,16 mmol) en etanol (5 ml) y se añadió HCl 1 M (0,5 ml). La mezcla se calentó a 70°C y se agitó 3 horas. Después de enfriar, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se basificó con solución de carbonato de sodio y se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El sólido resultante se disolvió en una pequeña cantidad de diclorometano y se trató con HCl 1M en éter. Después de la evaporación, se obtuvo clorhidrato de (S)-1-(5-(5-(3-metoxipropiltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol (65 mg, rendimiento 90%) en forma de sólido blanco. Espectro de masas (apci) m/z = 450,1 (M+H-HCl).

Ejemplo 139

Clorhidrato de (S)-1-(5-(3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxil-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol



Etapas A: En un vaso de precipitados de vidrio de 1 L se combinó oxalato de etilhidrazina (51,4 g, 342 mmol) con agua (300 ml). A la suspensión resultante se añadió una solución al 50% p/v de NaOH (75,5 g) para ajustar el pH a 9,5 (mediante un pH-metro). La mezcla se calentó a 40°C y se añadió trans-3-metoxiacrilato de metilo (24,5 ml, 228 mmol) gota a gota durante 1 hora. El pH se ajustó periódicamente a un intervalo de 9,0-9,5 mediante la adición de una solución al 50% p/v de NaOH. Después de la terminación de la adición, la mezcla se agitó durante 3 horas adicionales a 40°C y el pH se ajustó a aproximadamente 9,0-9,5. La mezcla se enfrió a 5°C y se filtró. El filtrado se evaporó a aproximadamente 150 ml, se enfrió a 5°C y se filtró de nuevo. El filtrado se acidificó a pH 3-4 con HCl 6 M (45 ml) y se extrajo 8 veces con una mezcla 3:1 de cloroformo/isopropanol. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice (20% de MeOH/EtOAc) obteniendo 1-etil-1H-pirazol-5-ol (18,3 g, rendimiento 71%) como un sólido de color amarillo.

Etapa B: Se combinaron 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (24,0 g, 105 mmol), 1-etil-1H-pirazol-5-ol (13,0 g, 116 mmol) y carbonato de sodio (11,2 g, 105 mmol) con acetonitrilo (400 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (800 ml) y se lavó con agua (3 x 200 ml) y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. El material bruto se purificó sobre gel de sílice (15:35:50, a continuación 20:30:50 acetato de etilo/cloroformo/hexano) obteniendo 5-bromo-3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)picolinonitrilo (16,4 g, rendimiento 53%) como un sólido de color blanco.

Etapa C: Se combinaron 5-bromo-3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)picolinonitrilo (16,1 g, 55 mmol) y carbonato de cesio (17,9 g, 55 mmol) con DMF (160 ml) y se añadió piridin-2-tiol (6,1 g, 55 mmol) disuelto en DMF (40 ml) gota a gota durante 30 minutos. La mezcla se agitó durante 1 hora, se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (20-35% acetato de etilo/hexanos) obteniendo 3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (16,6 g, rendimiento 93%) como un sólido de color blanco.

Etapa D: Se enfrió 3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (16,6 g, 51,33 mmol) a -10°C y se añadió lentamente HCl concentrado (120 ml, 1.440 mmol) enfriado a la misma temperatura. La mezcla se agitó en el baño de refrigeración hasta que se disolvieron la mayoría de los sólidos (30 minutos). El baño se retiró y la mezcla se agitó durante 24 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a -10°C y se añadió lentamente una mezcla de hielo (150 g) y 50% p/v de NaOH (120 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 20°C , para ajustar el pH a aproximadamente 12-13. A continuación, la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de bicarbonato sódico, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron obteniendo 3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (16,5 g, rendimiento 94%) en forma de aceite espeso de color ámbar que solidificó posteriormente.

Etapa E: Una solución 3 M de KOH (15,99 ml, 47,98 mmol) se enfrió en un baño a 0°C , se añadió bromo (0,5120 ml, 9,996 mmol) en una porción y la mezcla se agitó 15 minutos. Se añadió una solución de 3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (1,365 g, 3,998 mmol) disuelta en dioxano (10 ml) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mayoría del dioxano se eliminó en vacío y la mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró obteniendo 3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (1,12 g, 3,574 mmol, rendimiento 89,39%) (82% de producto y 18% de material de partida mediante LC). El producto bruto se pasó directamente a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa F: En 1.000 ml de agua DI se añadió clorhidrato de hidroxilamina (51,0 g, 734 mmol) y la reacción se agitó durante 5 minutos. Se añadió carbonato de sodio (38,1 g, 360 mmol) en 3 porciones grandes y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió THF (700 ml) a la reacción y se añadió (R)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído (125 g, 734 mmol) en 1 porción en 800 ml de THF. La reacción se agitó durante 4 horas y se vertió en un embudo de decantación de 4 L y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con MTBE (aproximadamente 3.000 ml en total). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (700 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre MgSO_4 , y se concentraron en vacío obteniendo (S)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído oxima (135 g, 99%) como un aceite viscoso claro.

Etapa G: A un matraz de 4 cuellos de 2 L de fondo redondo se añadió (S)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído oxima (135,1 g, 729,4 mmol) disuelto en 750 ml de DMF. La reacción se colocó en un baño de agua y se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (97,40 g, 729,4 mmol) en porciones durante 2 minutos. La reacción se agitó en el baño de agua durante 3 horas, a continuación se diluyó con 2 L de MTBE y se lavó con 1 L de agua. El agua se extrajo con 500 ml de MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 800 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron en vacío obteniendo cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 98%) como un aceite viscoso de color verde.

Etapa H: En un matraz de 4 cuellos de 5 L se añadió cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 719 mmol) en 2,5 L de THF. El material se enfrió a 3°C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (56,1 ml, 719 mmol) en porciones de 10 ml durante 10 minutos. A continuación, se añadió N,N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (126 ml, 719 mmol) mediante un embudo de adición durante 12 minutos. La reacción se agitó en el baño de hielo durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se filtró y los sólidos se lavaron con MTBE (aproximadamente 3 L). El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (3 kg de sílice, 7:1 a 3:1 Hexano/EtOAc) obteniendo un aceite que solidificó lentamente en vacío. Los sólidos se molieron en un mortero, se lavaron con hexanos (aproximadamente 1.000 ml) y se secaron obteniendo cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 531 mmol, rendimiento 73,8%) como un sólido de color blanco.

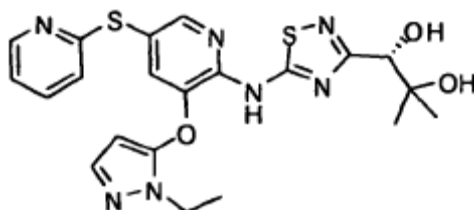
Etapa I: A 75 ml de EtOAc se añadió isotiocianato de sodio (0,579 g, 7,15 mmol), piridina (0,874 ml, 10,7 mmol) y cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (2,13 g, 7,15 mmol) y la reacción se calentó a 50°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se añadió a 3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (1,12 g, 3,57 mmol) y la reacción se agitó durante 65 horas a 75°C . La reacción se enfrió y

se diluyó con 50 ml de EtOAc y 75 ml de NaOH 1N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (75% de EtOAc/hexanos) obteniendo (S)-N-(3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5] decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (1,24 g, 2,31 mmol, rendimiento 64,5%) como un sólido de color canela.

Etapa J: A una mezcla de (S)-N-(3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5] decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (1,24 g, 2,31 mmol) en EtOH (25 ml) y H_2O (1,09 ml, 2,31 mmol) se añadió HCl concentrado (0,480 ml, 5,77 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 8 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró a un residuo que se disolvió en EtOAc y NaHCO_3 acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (3% de MeOH/ CH_2Cl_2) obteniendo (S)-1-(5-(3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol en forma de sólidos de color crema. Los sólidos se disolvieron en CH_2Cl_2 (25 ml) y se añadió HCl 1 N en Et_2O (20 ml). La mezcla se concentró hasta la sequedad y se secó en el horno de vacío obteniendo clorhidrato de (S)-1-(5-(3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol (0,569 g, rendimiento 49,9%) como un sólido blancuzco. Espectro de masas (apci) [pi] m/z = 458,1 (M+H-HCl).

Ejemplo 140

(S)-1-(5-(3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-metilpropano-1,2-diol



Etapa A: En un vaso de precipitados de vidrio de 1 L, se combinó oxalato de etilhidrazina (51,4 g, 342 mmol) con agua (300 ml). A la suspensión resultante, se añadió una solución al 50% p/v de NaOH (75,5 g) para ajustar el pH a 9,5 (mediante pH-metro). La mezcla se calentó a 40°C y se añadió trans-3-metoxiacrilato de metilo (24,5 ml, 228 mmol) gota a gota durante 1 hora. El pH se ajustó periódicamente a aproximadamente 9,0-9,5 mediante la adición de una solución al 50% p/v de NaOH. Después de la terminación de la adición, la mezcla se agitó durante 3 horas adicionales a 40°C y el pH se ajustó a aproximadamente 9,0-9,5. La mezcla se enfrió a 5°C y se filtró. El filtrado se evaporó a aproximadamente 150 ml, se enfrió a 5°C y se filtró. El filtrado se acidificó a pH 3-4 con HCl 6M (45 ml) y se extrajo 8 veces con una mezcla 3:1 de cloroformo/isopropanol. Los extractos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice (20% MeOH/EtOAc) obteniendo 1-etil-1H-pirazol-5-ol (18,3 g, rendimiento 71%) como un sólido de color amarillo.

Etapa B: Se combinaron 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (24,0 g, 105 mmol), 1-etil-1H-pirazol-5-ol (13,0 g, 116 mmol) y carbonato de sodio (11,2 g, 105 mmol) con acetonitrilo (400 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (800 ml) y se lavó con agua (3 x 200 ml) y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. El material bruto se purificó sobre gel de sílice (15:35:50, a continuación 20:30:50 de acetato de etilo/cloroformo/hexano) obteniendo 5-bromo-3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)picolinonitrilo (16,4 g, rendimiento 53%) como un sólido de color blanco.

Etapa C: Se combinaron 5-bromo-3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)picolinonitrilo (16,1 g, 55 mmol) y carbonato de cesio (17,9 g, 55 mmol) con DMF (160 ml) y se añadió piridin-2-tiol (6,1 g, 55 mmol) disuelto en DMF (40 ml) gota a gota durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se agitó durante 1 hora, se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (20-35% de acetato de etilo/hexanos) obteniendo 3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (16,6 g, rendimiento 93%) como un sólido de color blanco.

Etapa D: Preparación de 3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida: Se enfrió 3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (16,6 g, 51,33 mmol) a -10°C y se añadió lentamente HCl concentrado (120 ml, 1.440 mmol) enfriado a la misma temperatura. La mezcla se agitó en el baño de refrigeración hasta que se disolvieron la mayoría de los sólidos (30 minutos). El baño se retiró y la mezcla se agitó durante 24 horas. A continuación se enfrió a -10°C y se añadió lentamente una mezcla de hielo (150 g) y 50% p/v de NaOH (120 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 20°C, para ajustar el pH a 12-13. La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de bicarbonato sódico, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron obteniendo 3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (16,5 g, rendimiento 94%) como un aceite ámbar.

espeso que solidificó posteriormente.

Etapla E: Una solución de 3 M KOH (15,99 ml, 47,98 mmol) se enfrió en un baño a 0°C, se añadió bromo (0,5120 ml, 9,996 mmol) en una porción y la mezcla se agitó 15 minutos. Se añadió una solución de 3-(1-etil-1H-pirazol-5-ilo)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (1,365 g, 3,998 mmol) disuelta en dioxano (10 ml). A continuación, la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El dioxano se eliminó en su mayoría en vacío y la mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc y los orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron obteniendo 3-(1-etil-1H-pirazol-5-ilo)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (1,12 g, 3,574 mmol, rendimiento 89,39%) (82% de producto y 18% de material de partida mediante LC) El producto bruto se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapla F: Se disolvió (R)-2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-carbaldehído (16 g, 101 mmol) (Burger, A. Synthesis 1989, (2) 93-97) en 1:1 metanol:agua (250 ml), y se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (7,0 g, 101 mmol) y Na₂CO₃ (5,4 g, 51 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El metanol se eliminó parcialmente en vacío y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, se secó, se filtró y se concentró obteniendo (S)-2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-carbaldehído oxima (13 g, 75 mmol, rendimiento 74%) como un aceite de color ámbar.

Etapla G: Se disolvió (S)-2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-carbaldehído oxima (13 g, 75,1 mmol) en DMF (200 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (10,0 g, 75,1 mmol) y la reacción se agitó durante la noche mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente. La solución de color amarillo pálido se vertió en agua (1,5 L) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (40% de EtOAc en hexanos) obteniendo cloruro de (R)-N-hidroxi-2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-carbimidoilo (12,4 g, 59,7 mmol, rendimiento 79,6%).

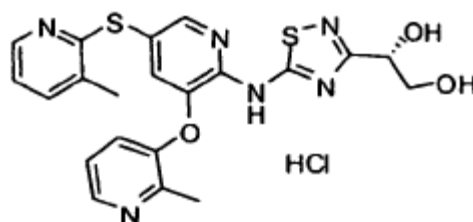
Etapla H: Se disolvió cloruro de (R)-N-hidroxi-2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-carbimidoilo (12,4 g, 59,7 mmol) en Et₂O (200 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (4,6 ml, 59,7 mmol). Se añadió lentamente trietilamina (8,3 ml, 59,7 mmol) y la reacción se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos. La reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (100% de CH₂Cl₂) obteniendo cloruro de (R)-2,2,5,5-tetrametil-N-(metilsulfonilo)-1,3-dioxolano-4-carbimidoilo (11,3 g, 39,55 mmol, rendimiento 66,22%) como un sólido de color blanco.

Etapla I: A 30 ml de EtOAc se añadieron isocianato de sodio (0,0970 g, 1,20 mmol), piridina (0,195 ml, 2,39 mmol) y cloruro de (R)-2,2,5,5-tetrametil-N-(metilsulfonilo)-1,3-dioxolan-4-carbimidoilo (0,342 g, 1,20 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 15 minutos. A la mezcla se añadió 3-(1-etil-1H-pirazol-5-ilo)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (0,250 g, 0,798 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a 70°C. La reacción se enfrió y se diluyó con 50 ml de EtOAc y 50 ml de NaOH 1N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (50% de EtOAc/hexanos) obteniendo (S)-N-(3-(1-etil-1H-pirazol-5-ilo)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,134 g, 0,255 mmol rendimiento 32,0%).

Etapla J: A una mezcla de (S)-N-(3-(1-etil-1H-pirazol-5-ilo)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,134 g, 0,255 mmol) en EtOH (5 ml) y agua (0,227 ml, 0,255 mmol) se añadió HCl concentrado (0,0531 ml, 0,637 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. La reacción se concentró a un residuo que se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron obteniendo (S)-1-(5-(3-(1-etil-1H-pirazol-5-ilo)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-metilpropano-1,2-diol (0,115 g, rendimiento 92,9%) como un sólido de color blanco. Espectro de masas (apci) m/z = 468,1 (M+H-H₂O).

Ejemplo 141

Clorhidrato de (S)-1-(5-(5-(3-metilpiridin-2-iltio)-3-(2-metilpiridin-3-ilo)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol



Etapa A: Se añadió tiourea (22,1 g, 291 mmol) a una solución de 2-bromo-3-metilpiridina (25,0 g, 145 mmol) en etanol (500 ml) y se sometió a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió una solución acuosa al 25% de hidróxido de sodio (2,33 ml, 14,5 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante una hora y se enfrió. Se formó un sólido ceroso. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (600 ml) y agua (1 L), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. Los sólidos se trituraron con éter (150 ml) durante una hora y se filtraron obteniendo 3-metilpiridina-2-tiol (5,69 g, 45,5 mmol, rendimiento 31,3%) como un polvo de color amarillo.

Etapa B: A una solución de 2-metilpiridin-3-ol (11,8 g, 108 mmol) en DMF a 0°C se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 4,32 g, 108 mmol) en pequeñas porciones y la reacción se calentó a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (24,6 g, 108 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua (1.000 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron en vacío obteniendo 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (15 g, 48%).

Etapa C: Se disolvieron 3-metilpiridina-2(1H)-tione (0,906 g, 7,24 mmol) y 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (2,00 g, 6,89 mmol) en DMF (12 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente hidruro de sodio (95%; 0,183 g, 7,24 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml), se agitó durante 30 minutos, a continuación se filtró obteniendo un sólido que se purificó sobre gel de sílice (2:3 hexanos: acetato de etilo). La concentración de la segunda fracción activa a UV a eluir proporcionó 5-(3-metilpiridin-2-iltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (1,40 g, 4,19 mmol, rendimiento 60,7%) como polvo /cristales de color amarillo pálido/blancuzco.

Etapa D: Se añadió ácido sulfúrico concentrado (8 ml) a 5-(3-metilpiridin-2-iltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (1,40 g, 4,19 mmol). La reacción se agitó durante el fin de semana, a continuación, se vertió en hielo (100 g), se enfrió en un baño de hielo y se hizo básica a pH 10 con NaOH al 50%. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró obteniendo 5-(3-metilpiridin-2-iltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinamida (1,40 g, 3,97 mmol, rendimiento 94,9%) como un aceite incoloro que se convirtió en un sólido cristalino blanco bajo vacío durante la noche.

Etapa E: A una solución de hidróxido de sodio 2 N (8,94 ml, 17,9 mmol) a 0°C se añadió bromo (0,825 g, 5,16 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante 15 minutos y se añadió una solución de 5-(3-metilpiridin-2-iltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinamida (1,40 g, 3,97 mmol) en dioxano (30 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y, a continuación, a 80°C durante una hora adicional. La reacción se enfrió, a continuación, se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió HCl concentrado para ajustar la mezcla de reacción a aproximadamente pH 2, y la mezcla se agitó aproximadamente 20 minutos hasta que la formación de dióxido de carbono se detuvo. La mezcla se repartió entre NaOH 2N y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, y se concentró. El residuo se trituró con 1:5 diclorometano (60 ml), se filtró, se lavó con hexanos y se secó obteniendo 5-(3-metilpiridin-2-iltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-amina (0,920 g, 2,84 mmol, rendimiento 71,4%) como un polvo de color amarillo claro.

Etapa F: A 1.000 ml de agua DI se añadió clorhidrato de hidroxilamina (51,0 g, 734 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió carbonato de sodio (38,1 g, 360 mmol) en 3 porciones grandes y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió THF (700 ml) a la reacción y se añadió (R)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído (125 g, 734 mmol) en 800 ml de THF en 1 porción. La reacción se agitó durante 4 horas y se vertió en un embudo de decantación de 4 L y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo dos veces con MTBE (aproximadamente 3.000 ml en total). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (700 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron en vacío obteniendo (S)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído oxima (135 g, 99%) como un aceite claro viscoso.

Etapa G: A un matraz de 4 cuellos de 2 L de fondo redondo se añadió (S)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído oxima (135,1 g, 729,4 mmol) disuelto en 750 ml de DMF. La reacción se colocó en un baño de agua y se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (97,40 g, 729,4 mmol) en porciones durante 2 minutos. La reacción se agitó en un baño de agua durante 3 horas, a continuación se diluyó con 2 L de MTBE y se lavó con 1 L de agua. El agua se extrajo con 500 ml de MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 800 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron en vacío para producir cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5] decano-2-carbimidoilo (158 g, 98%) como un aceite viscoso de color verde.

Etapa H: A un matraz de 4 cuellos de 5 L se añadió cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 719 mmol) en 2,5 L de THF. El material se enfrió a 3°C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (56,1 ml, 719 mmol) en porciones de 10 ml durante de 10 minutos. Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (126 ml, 719 mmol) mediante un embudo de adición durante 12 minutos. La reacción se agitó en el baño de hielo durante 30 minutos y a

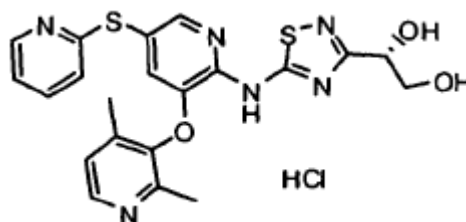
continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se filtró y los sólidos se lavaron con MTBE (aproximadamente 3 L). El filtrado se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice (7:1 a 3:1 de hexanos/EtOAc) obteniendo un aceite que solidificó lentamente en vacío. Los sólidos se molieron usando un mortero, se lavaron con hexanos (aproximadamente 1.000 ml) y se secaron obteniendo cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 531 mmol, rendimiento 73,8%) como un sólido de color blanco.

Etapa I: A acetonitrilo (50 ml) se añadió isotiocianato de sodio (0,1749 g, 2,158 mmol), piridina (0,3740 ml, 4,624 mmol), seguido de cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-carbimidoilo (0,5507 g, 1,850 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 30 minutos. Se añadió 5-(3-metilpiridin-2-iltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-amina (0,500 g, 1,541 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a 60°C. La reacción se concentró en vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y NaOH 1N. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se secó sobre gel de sílice (100% de acetato de etilo). La concentración de la fracción principal activa a UV con un R_f de 0,5 proporcionó (S)-N-(5-(3-metilpiridin-2-iltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,565 g, 1,030 mmol, rendimiento 66,8%) como polvo/cristales de color blancuzco.

Etapa J: A una solución de (S)-N-(5-(3-metilpiridin-2-iltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4,5]decano-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,565 g, 1,03 mmol) en etanol (25 ml) se añadió una solución acuosa de HCl 6 N (2 ml). La reacción se calentó a 80°C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos, a continuación se enfrió a 0°C durante una hora. La reacción se filtró, se lavó con etanol frío, hexanos y se secó obteniendo clorhidrato de (S)-1-(5-(5-(3-metilpiridin-2-iltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol (0,450 g, 0,891 mmol, rendimiento 86,5%) en forma de cristales de color blanco. Espectro de masas (apci) m/z = 469,1 (M+H-HCl).

Ejemplo 142

Clorhidrato de (S)-1-(5-(3-(2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol



Etapa A: Un matraz se cargó con 2,4-dimetilpiridin-3-ol (9,0 g, 73,1 mmol) y se añadió DMF (80 ml). Se añadió hidruro sódico (2,03 g, 80,4 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (16,7 g, 73,1 mmol) y la reacción se agitó durante 25 minutos. La mezcla de reacción se vertió en 600 ml de NH₄Cl saturado y 600 ml de agua y, a continuación, se filtró, se lavó con agua y una pequeña cantidad de hexanos y se secó en alto vacío obteniendo 5-bromo-3-(2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (20,5 g, 67,4 mmol, rendimiento 92,2%) como un sólido de color canela claro.

Etapa B: Se añadieron piridina-2(1H)-tione (0,768 g, 6,90 mmol) y 5-bromo-3-(2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (2,00 g, 6,58 mmol) a DMF (12 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente hidruro de sodio al 95% (0,174 g, 6,90 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se obtuvo una solución turbia lechosa que no era filtrable. La reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (2:3 a 0:1 de hexano:acetato de etilo) obteniendo 3-(2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (2,03 g, 6,07 mmol, rendimiento 92,3%) como un polvo de color blanco.

Etapa C: Se añadió ácido sulfúrico concentrado (8 ml) a 3-(2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio) picolinonitrilo (2,03 g, 6,07 mmol). La reacción se agitó durante la noche, a continuación se vertió en hielo (100 g), se enfrió en un baño de hielo y se hizo básica a pH 10 con NaOH al 50%. La reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró obteniendo 3-(2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (2,02 g, 5,73 mmol, rendimiento 94,4%) como un sólido de color blanco.

Etapa D: A una solución de hidróxido de sodio 2 N (12,9 ml, 25,8 mmol) a 0°C se añadió bromo (1,19 g, 7,45 mmol) en una porción. La reacción se agitó 15 minutos, a continuación se añadió una solución de

3-(2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (2,02 g, 5,73 mmol) en dioxano (30 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, a 80°C durante una hora más, a continuación durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió clorhídrico concentrado para ajustar la mezcla a aproximadamente pH 2. La reacción se agitó durante 20 minutos hasta que la formación de CO₂ disminuyó y la reacción era homogénea. La reacción se repartió entre NaOH 2N y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró obteniendo 3-(2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (1,90 g, 4,92 mmol, %, rendimiento 85,8%).

Etapas E: En 1.000 ml de agua DI se añadió clorhidrato de hidroxil amina (51,0 g, 734 mmol) y la reacción se agitó durante 5 minutos. El carbonato de sodio (38,1 g, 360 mmol) se añadió en 3 porciones grandes y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió THF (700 ml) a la reacción y se añadió (R)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído (125 g, 734 mmol) en 1 porción en 800 ml de THF. La reacción se agitó durante 4 horas y se vertió en un embudo de decantación de 4 L y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con MTBE (aproximadamente 3.000 ml en total). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (700 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron en vacío obteniendo (S)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído oxima (135 g, 99%) como un aceite viscoso claro.

Etapas F: A un matraz de 4 cuellos de 2 L de fondo redondo se añadió (S)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído oxima (135,1 g, 729,4 mmol) y 750 ml de DMF. La reacción se colocó en un baño de agua y se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (97,40 g, 729,4 mmol) en porciones durante 2 minutos. La reacción se agitó en el baño de agua durante 3 horas, a continuación se diluyó con 2 L de MTBE y se lavó con 1 L de agua. El agua se extrajo con 500 ml de MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 800 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron en vacío obteniendo cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 98%) como un aceite viscoso de color verde.

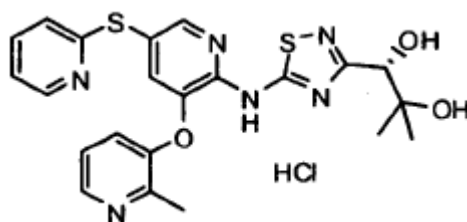
Etapas G: A un matraz de 4 cuellos de 5 L se añadió cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 719 mmol) en 2,5 L de THF. El material se enfrió a 3°C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (56,1 ml, 719 mmol) en porciones de 10 ml durante 10 minutos. Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (126 ml, 719 mmol) mediante un embudo de adición durante 12 minutos. La reacción se agitó en el baño de hielo durante 30 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se filtró y los sólidos se lavaron con MTBE (aproximadamente 3 L). El filtrado se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice (7:1 a 3:1 de hexanos/EtOAc) obteniendo un aceite que solidificó lentamente en vacío. Los sólidos se molieron en un mortero, se lavaron con hexanos (aproximadamente 1.000 ml) y se secaron obteniendo cloruro de (R)-N-(metilsulfoniloxi)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 531 mmol, rendimiento 73,8%) como un sólido de color blanco.

Etapas H: A acetonitrilo (50 ml) se añadió isotiocianato de sodio (0,1469 g, 1,813 mmol), piridina (0,3141 ml, 3,884 mmol), seguido de cloruro de (R)-N-(metilsulfoniloxi)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (0,4626 g, 1,554 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 30 minutos. Se añadió 3-(2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (0,500 g, 1,295 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a 60°C. La reacción se concentró en vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y NaOH 1N. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (100% acetato de etilo). La concentración del componente UV principal con un R_f de 0,5 proporcionó (S)-N-(3-(2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,360 g, 0,6561 mmol, rendimiento 50,7%) como un polvo de color amarillo claro.

Etapas I: A una solución de (5)-N-(3-(2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,360 g, 0,656 mmol) en etanol (25 ml) se añadió una solución acuosa 6N de HCl (2 ml). La reacción se calentó a 80°C durante 2 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos, después se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente éter (25 ml) para iniciar la precipitación/cristalización. La reacción se agitó 30 minutos, a continuación se filtró. Los sólidos se lavaron con éter varias veces, a continuación con hexanos, y se secaron durante la noche bajo vacío a 50°C obteniendo clorhidrato de (5)-1-(5-(3-(2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol (0,205 g, 0,406 mmol, rendimiento 61,9%) como un polvo/cristales finos de color amarillo claro. Espectro de masas (apci) m/z = 469,2 (M+H-HCl).

Ejemplo 143

Clorhidrato de (S)-2-metil-1-(5-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)-propano-1,2-diol



5

Etapa A: A 600 ml de DMF en un matraz de 4 cuellos, de 3.000 ml de fondo redondo equipado con un mecanismo agitador de hélice bajo atmósfera de nitrógeno se añadió 2-metilpiridin-3-ol (71,8 g, 658 mmol), y la reacción se enfrió a 2°C. Se añadió hidruro de sodio al 60% (26,3 g, 658 mmol) durante 30 minutos manteniendo la temperatura interna por debajo de 10°C. La reacción se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente durante 1 hora. A la reacción se añadió 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (150 g, 658 mmol) en una solución de 400 ml de DMF en dos porciones y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió piridin-2-tiol (73,1 g, 658 mmol) como un sólido en porciones a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 15 minutos para disolver el material. La reacción se enfrió a 3°C y se añadió de nuevo hidruro de sodio (26,3 g, 658 mmol) en porciones durante unos 35 minutos mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 10°C. La reacción se retiró del baño de hielo y se calentó a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 12 horas. La reacción se diluyó con 4 volúmenes (8 L) de salmuera y se agitó durante 30 minutos, momento en el que se formó un sólido. El sólido se retiró mediante filtración y el filtrado se extrajo con MTBE (total 10 L). La fase de MTBE se concentró en vacío. El sólido se combinó con material concentrado y se disolvió en acetato de etilo (3 L). El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró en vacío. El sólido que se formó se molió en un polvo y se secó en vacío durante 4 horas. El material se recogió en 30 ml de MTBE / 10 g de producto y la reacción se agitó durante 30 minutos. El sólido se filtró y se secó en vacío (2 horas). El licor madre se concentró y se trituró de nuevo con MTBE (misma tasa de dilución). Los sólidos se combinaron y se secaron durante 3 horas en vacío obteniendo 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (181 g, 85%).

Etapa B: A H₂SO₄ concentrado (90 ml) enfriado con un baño de hielo se añadió 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (43 g, 130 mmol) en porciones de manera que la temperatura interna no excedió 50°C, pero no bajó de 25°C. Después de la adición completa, la mezcla se agitó en el baño de hielo hasta que la reacción comenzó a enfriarse, en cuyo punto la reacción se retiró del baño de hielo y la mezcla se calentó a 50°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente a agua con hielo durante 3 minutos (aproximadamente 1.400 ml de 30% de hielo en agua). La mezcla se enfrió adicionalmente en un baño de hielo a 5°C. La mezcla se neutralizó a pH ~ 10 con NaOH 4 M (aproximadamente 800 ml) de manera que la temperatura interna no excedió 20°C, en cuyo momento se formó un sólido. La mezcla se agitó durante 20 minutos, a continuación se filtró y se lavó con MTBE (5 x 150 ml), hexanos (5 x 100 ml), y se secó en vacío obteniendo 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (43 g, 96%).

Etapa C: A un matraz de 3 cuellos de 2 L de fondo redondo se añadió hidróxido sódico acuoso 2 M (343 ml, 686 mmol) y la solución se enfrió en un baño de hielo. Se añadió bromo (12 ml, 257 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos mientras se retiraba el baño de hielo. Se añadió 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (58 g, 171 mmol) como una suspensión en aproximadamente 600 ml de dioxanos en 1 porción. Después de 30 minutos, se añadió HCl concentrado en porciones de 1 ml a aproximadamente pH 1. La reacción se agitó durante 15 minutos y se añadió NaOH 4 N a la solución a aproximadamente pH 10. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 750 ml), se lavó con agua (2 x 250 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material se secó en vacío a 50°C, en cuyo punto se formó un sólido rojo. El sólido se trituró con CH₂Cl₂ (aproximadamente 40 ml of CH₂Cl₂ a 5 g de material) y el sólido se filtró. El sólido se lavó con CH₂Cl₂ y se secó bajo vacío a 50°C. El filtrado se concentró en vacío y el material se purificó sobre gel de sílice (3% MeOH/CH₂Cl₂) obteniendo un sólido rojo. Las dos cosechas se combinaron obteniendo 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (24 g, 45%).

Etapa D: Se disolvió (R)-2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-carbaldehído (16 g, 101 mmol) [Burger, A. Synthesis 1989, (2) 93 a 97] en 1:1 de metanol:agua (250 ml) y se añadió clorhidrato de hidroxilamina (7,0 g, 101 mmol) y Na₂CO₃ (5,4 g, 51 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El metanol se eliminó parcialmente en vacío y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, se secó, se filtró y se concentró obteniendo (S)-2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-carbaldehído oxima (13 g, 75 mmol, rendimiento 74%) como un aceite de color ámbar.

Etapa E: Se disolvió (S)-2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-carbaldehído oxima (13 g, 75,1 mmol) en DMF (200 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió 1-cloropirrolidin-2, 5-diona (10,0 g, 75,1 mmol) y la reacción se agitó durante la noche mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente. La solución de color amarillo pálido se vertió en agua (1,5 L) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (40% EtOAc en hexanos) obteniendo cloruro de (R)-N-hidroxi-2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-carbimidoilo (12,4 g, 59,7 mmol, rendimiento 79,6%).

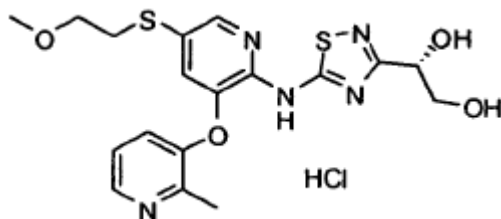
Etapa F: Se disolvió cloruro de (R)-N-hidroxi-2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-carbimidoilo (12,4 g, 59,7 mmol) en Et₂O (200 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (4,6 ml, 59,7 mmol). Se añadió lentamente trietilamina (8,3 ml, 59,7 mmol) y la reacción se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos. La reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (100% CH₂Cl₂) obteniendo cloruro de (R)-2,2,5,5-tetrametil-N-(metilsulfonilo)-1,3-dioxolan-4-carbimidoilo (11,3 g, 39,55 mmol, rendimiento 66,22%) como un sólido de color blanco.

Etapa G: Se disolvió cloruro de (R)-2,2,5,5-tetrametil-N-(metilsulfonilo)-1,3-dioxolan-4-carbimidoilo (138 mg, 0,483 mmol) en CH₃CN (3 ml). Se añadieron NaNCS (39,2 mg, 0,483 mmol) y piridina (104 µL, 1,29 mmol), y la reacción se calentó a 45°C durante 45 minutos. Se añadió 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (100 mg, 0,322 mmol), y la reacción se calentó a 65°C durante la noche. La reacción se repartió entre EtOAc y agua, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (80% de EtOAc en hexanos) obteniendo (S)-N-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (145 mg, 0,277 mmol, rendimiento 86%).

Etapa H: Se disolvió (S)-N-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (145 mg, 0,2774 mmol) en EtOH (5 ml) y se añadió HCl 6 M (0,3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación a 70°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre CH₂Cl₂ y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (10% de metanol en EtOAc) obteniendo clorhidrato de (S)-2-metil-1-(5-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)propan-1,2-diol (111,7 mg, 0,215 mmol, rendimiento 77,6%) como un sólido de color amarillo pálido después de la formación de la sal HCl. Espectro de masas (apci) m/z = 465,2 (M+H-HCl).

Ejemplo 144

Clorhidrato de (S)-1-(5-(5-(2-metoxietiltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol



Etapa A: A una solución de 2-metilpiridin-3-ol (11,8 g, 108 mmol) en DMF a 0°C se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 4,32 g, 108 mmol) en pequeñas porciones y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Se añadió 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (24,6 g, 108 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua (1.000 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron en vacío obteniendo 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (15 g, 48%).

Etapa B: A 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (15 g, 52 mmol) se añadió H₂SO₄ concentrado (30 ml) y la suspensión se agitó durante la noche, momento en el cual el material se disolvió completamente. La reacción se vertió en agua a 0°C en pequeñas porciones. Mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20°C, la capa acuosa se basificó mediante la adición de gránulos de NaOH, a un pH de aproximadamente 5, en cuyo momento se formó un sólido. El sólido se filtró, y la capa acuosa restante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas, combinadas con el sólido, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron en vacío obteniendo 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinamida (11 g, 69%).

Etapa C: A una solución de NaOH (2 M, 90 ml, 182 mmol) a 0°C se añadió bromo (8,71 g, 54 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinamida (11,2 g, 36,3 mmol) en dioxanos (100 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora seguido por calentamiento a 80°C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH 1 usando HCl concentrado. La reacción se basificó y se precipitó un sólido. El sólido se filtró y se secó en vacío obteniendo el producto 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-amina (4,1 g, 41%).

Etapa D: En 1.000 ml de agua DI se añadió clorhidrato de hidroxil amina (51,0 g, 734 mmol) y la reacción se agitó durante 5 minutos. Se añadió carbonato de sodio (38,1 g, 360 mmol) en 3 porciones grandes y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió THF (700 ml) a la reacción y se añadió (R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído (125 g, 734 mmol) en 1 porción en 800 ml de THF. La reacción se agitó durante 4 horas y se vertió en un embudo de decantación de 4 L y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con MTBE (3000 ml en total). Las

capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (700 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron en vacío obteniendo (S)-1,4-dioxaespiro[4,5] decano-2-carbaldehído oxima (135 g, 99%) como un aceite viscoso claro.

Etapa E: A un matraz de 4 cuellos de 2 L de fondo redondo se añadió (S)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carbaldehído oxima (135,1 g, 729,4 mmol) y se disolvió en 750 ml de DMF. La reacción se colocó en un baño de agua y se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (97,40 g, 729,4 mmol) en porciones durante 2 minutos. La reacción se agitó en el baño de agua durante 3 horas, a continuación se diluyó con 2 L de MTBE y se lavó con 1 L de agua. La capa acuosa se extrajo con 500 ml de MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 800 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron en vacío para producir cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 98%) como un aceite viscoso de color verde.

Etapa F: En un matraz de 4 cuellos de 5 L se añadió cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 719 mmol) en 2,5 L de THF. El material se enfrió a 3°C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (56,1 ml, 719 mmol) en porciones de 10 ml durante 10 minutos. Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (126 ml, 719 mmol) mediante un embudo de adición durante 12 minutos. La reacción se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se filtró y los sólidos se lavaron con MTBE (3 L). El filtrado se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice (3 kg de sílice, 7:1 a 3:1 Hexano/ EtOAc) obteniendo un aceite que solidificó lentamente en vacío. Los sólidos se molieron en un mortero, se lavaron con hexanos (aproximadamente 1.000 ml) y se secaron obteniendo cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 531 mmol, rendimiento 73,8%) como un sólido de color blanco.

Etapa G: En 100 ml de acetonitrilo se añadió tioisocianato de sodio (1,5 g, 20 mmol), piridina (3,5 g, 44 mmol), seguido de cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-2-carbimidoilo (5,2 g, 18 mmol) y la reacción se calentó a 60°C durante 30 minutos. Se añadió 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-amina (4,1 g, 15 mmol) y la reacción se calentó durante la noche a 60°C . La reacción se concentró a un cuarto del volumen y el residuo se repartió entre EtOAc y agua y se hizo básica con NaOH 1N. Las capas orgánicas combinadas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron en vacío. El material se purificó en gel de sílice (25% de EtOAc en CH_2Cl_2) obteniendo (S)-N-(5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il-3-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (5,4 g, 73%).

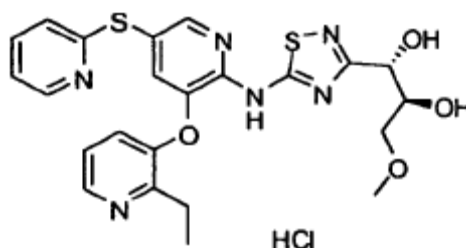
Etapa H: A una solución de (S)-N-(5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (3,1 g, 6,14 mmol) en dioxanos (30 ml) purgado continuamente con nitrógeno, se añadió Xanphos (0,177 g, 0,303 mmol), Pd_2dba_3 (0,14 g, 0,153 mmol), 3-mercaptopropionato de metilo (0,73 g, 6,14 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,17 ml, 6,45 mmol) y la reacción se calentó durante la noche a 80°C . La reacción se concentró en vacío y el residuo se purificó sobre gel de sílice (5% de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) obteniendo 3-(6-(3-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-3-iltio) propanoato de (S)-metilo (2,3 g, 68%).

Etapa I: Se disolvió 3-(6-(3-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-3-iltio) propanoato de (S)-metilo (2,0 g, 3,68 mmol) en THF (20 ml) y se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante 5 minutos. Se añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio (1 M en THF, 11,0 ml, 11,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 minuto. Se añadió 1-bromo-2-metoxietano (0,518 ml, 5,52 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se repartió entre EtOAc y NH_4Cl acuoso, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (100% de EtOAc) obteniendo (S)-N-(5-(2-metoxietiltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (1,9 g, 3,68 mmol, rendimiento 100%).

Etapa J: Se disolvió (S)-N-(5-(2-metoxietiltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaespiro[4,5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (1,9 g, 3,68 mmol) en EtOH (50 ml) y HCl 6 M (3 ml) y se calentó a 60°C durante 1,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre CH_2Cl_2 y bicarbonato de sodio acuoso saturado, se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0 a 10% de metanol en EtOAc) obteniendo clorhidrato de (S)-1-(5-(5-(2-metoxietiltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol (1,13 g, 2,39 mmol, rendimiento 65,0%) como un sólido de color blanco después de la formación de la sal HCl . Espectro de masas (apci) $m/z = 436,1$ ($\text{M}+\text{H}-\text{HCl}$).

Ejemplo 145

Clorhidrato de (1S,2S)-1-(5-(3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)-3-metoxipropano-1,2-diol



5

Etapa A: Se disolvió acetato de 2-bromopiridin-3-ilo (10 g, 46 mmol) en THF (80 ml) y se añadieron trietilamina (32 ml, 231 mmol), etiniltrimetilsilano (19,5 ml, 139 mmol) y CuI (0,44 g, 2,3 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (1,6 g, 2,3 mmol) y la mezcla se agitó en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró en vacío, se disolvió en EtOAc al 25% en hexanos, se filtró y se purificó sobre gel de sílice (25% de acetato de etilo/hexanos) obteniendo acetato de 2-((trimetilsilil)etinil)piridin-3-ilo (9,7 g, 41 mmol).

10

Etapa B: A una solución de acetato de 2-((trimetilsilil)etinil)piridin-3-ilo (9,5 g, 41 mmol) en THF (200 ml) se añadió agua (25 ml). La reacción se enfrió a 0°C y se añadió TBAF (1 M, 45 ml, 45 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua (100 ml) y el volumen se redujo a la mitad. El producto se extrajo en éter (3 x 100 ml), se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. La solución se concentró en vacío obteniendo acetato de 2-etilpiridin-3-ilo (5,5 g, 34 mmol) como un aceite de color marrón claro.

15

Etapa C: A una solución de acetato de 2-etilpiridin-3-ilo (5,0 g, 31 mmol) en etanol (50 ml) se añadió PtO₂ (0,50 g, 2,2 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno y se colocó bajo un balón de doble capa de hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtró y se concentró en vacío obteniendo acetato de 2-etilpiridin-3-ilo (5,1 g, 31 mmol) que se usó sin purificación adicional.

20

Etapa D: A una solución de acetato de 2-etilpiridin-3-ilo (5,1 g, 31 mmol) en etanol (50 ml) se añadió 3M LiOH (50 ml, 150 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró hasta la sequedad y se purificó sobre gel de sílice (10% de MeOH en CH₂Cl₂) obteniendo 2-etilpiridin-3-ol (2,5 g, 20 mmol).

25

Etapa E: Se disolvió 2-etilpiridin-3-ol (27,5 g, 223 mmol) en DMF (900 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió hidruro de sodio al 60% (8,93 g, 223 mmol) en porciones y se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos. Se añadió 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (50,9 g, 223 mmol) en una porción y la reacción se agitó en un baño de hielo durante 1 hora. Se añadió piridina-2 (1H)-tione (24,8 g, 223 mmol), seguido de hidruro de sodio al 60% (8,93 g, 223 mmol) y la reacción se agitó en un baño de hielo calentando lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró en vacío a aproximadamente 300 ml y se vertió en 3 L de agua con agitación vigorosa. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró obteniendo 3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (81 g, 242 mmol, rendimiento 108%) como un aceite oscuro.

30

Etapa F: Se enfrió 3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (80 g, 239 mmol) en un baño de hielo/acetona. Se enfrió cloruro de hidrógeno 12M (598 ml, 7.177 mmol) en un baño de hielo/acetona y a continuación se añadió lentamente al aceite en el matraz. Después de agitar durante 40 minutos todo el material de partida disuelto y el baño se retiraron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió NaOH 6 N (1.200 ml) lentamente manteniendo la temperatura por debajo de 20°C a un pH final de aproximadamente 9. La mezcla acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró obteniendo 3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (71 g, 201 mmol, rendimiento 84%) como una espuma de color verde oscuro.

35

40

Etapa G: Se disolvió 3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (71 g, 201 mmol) en MeOH (1 L). Se añadió 1-bromopirrolidin-2,5-diona (46,6 g, 262 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y a continuación se enfrió en un baño de hielo. Se añadió hidróxido de sodio (41,9 g, 1.048 mmol) disuelto en agua (200 ml) lentamente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se sometió a reflujo durante 8 horas y después se enfrió a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con 2,5 L de agua y 0,5 L de NH₄Cl y se agitó durante 30 minutos. El precipitado se filtró y se secó obteniendo 3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (52,6 g, 162 mmol, rendimiento 80,5%) como un sólido de color tostado.

45

Etapa H: Se disolvió 2,3-dihidroxisuccinato de (2R,3R)-dietilo (82,99 ml, 485,0 mmol) en tolueno (400 ml) y se añadieron ciclohexanona (55,29 ml, 533,5 mmol) y resina de intercambio de iones Amberlyst 15 (2,0 g) y la reacción se sometió a reflujo bajo trampa Dean Stark durante 12 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se destiló a 0,5 mM de Hg y la fracción a 125-140°C se recogió obteniendo 1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (2R,3R)-dietilo (91,3 g, rendimiento 66%).

50

Etapa I: Se disolvió 1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de (2R,3R)-dietilo (91,3 g, 319 mmol) en THF (1,5 L) y se enfrió en baño de hielo. Se añadió LAH 2M (120 ml, 239 mmol) lentamente y la reacción se agitó a 0°C. Se tomaron pequeñas alícuotas y llevó a cabo un análisis RMN H^1 para completar la reacción. Se añadió decahidrato de sulfato de sodio lentamente y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se filtró a través de celita y se concentró obteniendo el lote 1 (45,3 g). El celite se agitó en EtOAc durante 30 min y se filtró de nuevo obteniendo el lote 2 (9,8 g). El celite se agitó de nuevo en CH_2Cl_2 /MeOH durante 30 min y se filtró de nuevo obteniendo el lote 3 (1,6 g). Los tres lotes se combinaron obteniendo (2S,3S)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2,3-diildimetanol (56,7 g, rendimiento 88%).

Etapa J: Se disolvió (2S,3S)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2,3-diildimetanol (65 g, 321,4 mmol) en DMF (500 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió hidruro de sodio al 60% (15,43 g, 385,7 mmol) lentamente y la reacción se agitó durante 30 minutos en un baño de hielo y a continuación se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió yodometano (20,05 ml, 321,4 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mayoría de la DMF se eliminó en un evaporador rotatorio, y el residuo se repartió entre una solución acuosa de NH_4Cl y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre 1 kg de SiO_2 (20 a 40% de EtOAc en hexanos) obteniendo ((2S,3S)-3-(metoximetil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-ilo)metanol (31,3 g, 144,7 mmol, rendimiento 45,03%) como un aceite.

Etapa K: Una solución de metilsulfonilmetano (20,6 ml, 289 mmol) en CH_2Cl_2 (260 ml) a -60°C, se añadió gota a gota a una solución 2 M de dicloruro de oxalilo (15,2 ml, 174 mmol) en CH_2Cl_2 (80 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos y a continuación se añadió una solución de ((2S,3S)-3-(metoximetil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-ilo)metanol (31,3 g, 145 mmol) en CH_2Cl_2 (80 ml) gota a gota. La mezcla se agitó durante 10 minutos y a continuación se añadió trietilamina (101 ml, 724 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se añadió agua. Cuando la mezcla se tornó clara, se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró obteniendo (2R,3S)-3-(metoximetil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído bruto (34,3 g, rendimiento 96,2%, 87% puro) que se pasó a la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa L: Se disolvió (2R,3S)-3-(metoximetil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído crudo (31 g, 145 mmol) en 1:1 metanol:agua (600 ml), y se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (10,1 g, 145 mmol) y Na_2CO_3 (7,67 g, 72,3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El metanol se eliminó a presión reducida y el material restante se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró obteniendo 3-(metoximetil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído oxima (33,6 g, 147 mmol, rendimiento 101%) que se recogió sin purificación.

Etapa M: Se disolvió 3-(metoximetil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído oxima (33,2 g, 145 mmol) en DMF (600 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (19,3 g, 145 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La mayoría de la DMF se eliminó a presión reducida y el material restante se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró obteniendo cloruro de (2R,3S)-N-hidroxi-3-(metoximetil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (35,6 g, 135 mmol, rendimiento 93,2%) que se recogió sin purificación adicional.

Etapa N: Se disolvió cloruro de (2R,3S)-N-hidroxi-3-(metoximetil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (35,6 g, 135,0 mmol) en Et_2O (600 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (10,49 ml, 135,0 mmol), seguido de la adición gota a gota de trietilamina (18,82 ml, 135,0 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y después se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre 1 Kg de SiO_2 (1 a 5% de EtOAc en CH_2Cl_2) obteniendo cloruro de (2R,3S)-3-(metoximetil)-N-(metilsulfoniloxi)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (22,6 g, 66,12 mmol, rendimiento 48,98%).

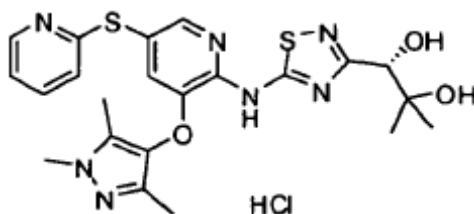
Etapa O: Se disolvió cloruro de (2R,3S)-3-(metoximetil)-N-(metilsulfoniloxi)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (2,29 g, 6,70 mmol) en EtOAc (40 ml), y se añadieron NaNCS (0,544 g, 6,70 mmol) y piridina (1,44 ml, 17,9 mmol) y la reacción se calentó a 45°C durante 45 minutos. Se añadió 3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (1,45 g, 4,47 mmol) y la reacción se calentó a 70°C durante la noche. Se disolvió cloruro de (2R,3S)-3-(metoximetil)-N-(metilsulfoniloxi)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (1,15 g, 3,3 mmol) en EtOAc (20 ml). Se añadieron NaNCS (0,270 g, 3,3 mmol) y piridina (0,7 ml, 9,0 mmol) y la reacción se calentó a 45°C durante 45 minutos. Esta solución se añadió a la reacción inicial y se calentó a 70°C durante la noche. La reacción se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (80% de EtOAc en hexano) obteniendo N-(3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-((2S,3S)-3-(metoximetil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (1,6 g, 2,70 mmol, rendimiento 60,4%).

Etapa P: Se disolvió N-(3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-((2S,3S)-3-(metoximetil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (1,6 g, 2,70 mmol) en EtOH (30 ml) y HCl 4N (1 ml) y se calentó a 50°C durante la noche. Se añadió HCl 4N adicional (1 ml) y se calentó durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre CH_2Cl_2 y bicarbonato de sodio acuoso saturado, se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (10% de metanol en EtOAc) obteniendo

clorhidrato de (1S,2S)-1-(5-(3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)-3-metoxipropano-1,2-diol (0,957 g, 1,74 mmol, rendimiento 64,6%) como un sólido de color canela después de la formación de la sal HCl. Espectro de masas (apci) $m/z = 513,1$ ($M+H-HCl$).

Ejemplo 146

5 Clorhidrato de (S)-2-metil-1-(5-(5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)propano-1,2-diol



Etapas A: Un matraz se cargó con hidróxido de potasio en polvo (21,89 g, 390,2 mmol), ácido benzoico (47,65 g, 390,2 mmol) y se añadió DMF (500 ml). La mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora. Se añadió 3-cloropentano-2,4-diona (52,5 g, 390,2 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante la noche, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó en agua (1,5 L) y se extrajo con éter (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución saturada de NH_4Cl y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío obteniendo benzoato de 2,4-dioxopentano-3-ilo (82,59 g, rendimiento 96,12%) como un aceite de color amarillo.

Etapas B: Un matraz se cargó con benzoato de 2,4-dioxopentano-3-ilo (82,59 g, 375,0 mmol) y se añadió etanol (1,5 L). Se añadió metilhidrazina (39,90 ml, 750,1 mmol) en etanol (150 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se concentró en vacío obteniendo benzoato de 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo (80 g, rendimiento 92,6%).

Etapas C: Un matraz se cargó con benzoato de 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo (80 g, 347 mmol), y se añadieron 500 ml de etanol. Se añadió NaOH 3M (174 ml, 521 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El etanol se eliminó en vacío y la capa acuosa se extrajo con diclorometano, acetato de etilo y diclorometano:alcohol isopropílico (4:1). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en vacío obteniendo 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ol (34 g, rendimiento 78%) como un sólido de color blanco.

Etapas D: Un matraz se cargó con 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ol (10,46 g, 82,89 mmol) y DMF:dioxano (9:1) (700 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió hidruro de sodio al 60% (3,315 g, 82,89 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, y se añadió 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (18 g, 78,95 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, a continuación se vertió lentamente en 600 ml de agua y se agitó durante 10 minutos. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron obteniendo 5-bromo-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)picolinonitrilo (23,70 g, rendimiento 97,74%) como un sólido muy ligeramente tostado (blanco).

Etapas E: Un matraz se cargó con 5-bromo-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)picolinonitrilo (27,77 g, 90,41 mmol), piridina-2-tiol (10,55 g, 94,93 mmol) y DMF (300 ml). La reacción se enfrió a 0°C y se añadió hidruro de sodio al 95% (2,741 g, 108,5 mmol) en porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se diluyó cuidadosamente con agua (2 L) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera (4 x 500 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró obteniendo 5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)picolinonitrilo (29,50 g, 87,43 mmol, rendimiento 96,70%) como un sólido de color amarillo.

Etapas F: Un matraz se cargó con 5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)picolinonitrilo (35,19 g, 88,1 mmol), y ácido sulfúrico (227,3 g, 2.317 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (100 ml) muy lentamente a la reacción que se enfrió en un baño de hielo y, a continuación, se añadieron 150 g de hielo. Se añadió NaOH (40%) lentamente hasta que el pH se ajustó a aproximadamente 12. La mezcla se extrajo en acetato de etilo (750 ml x 2) y diclorometano (500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en vacío obteniendo 5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)picolinamida (27,69 g, 77,9 mmol, rendimiento 89%).

Etapas G: Un matraz se cargó con hidróxido de potasio (78,8 ml, 236 mmol), se añadió bromo (4,04 ml, 78,8 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)nicotinamida (14 g, 39,4 mmol) en dioxano (280 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (300 ml) y la reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (50 a 100% acetato de etilo en hexanos) obteniendo 5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-piridin-2-amina (4,64 g, 14,18 mmol, rendimiento 36%).

como un sólido de color amarillo.

Etapa H: Se disolvió (R)-2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-carbaldehído (16 g, 101 mmol) [Burger, A. Synthesis 1989, (2) 93-97] en 1:1 metanol:agua (250 ml). Se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (7,0 g, 101 mmol) y Na₂CO₃ (5,4 g, 51 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El metanol se eliminó parcialmente en vacío y la

Etapa I: Se disolvió (S)-2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-carbaldehído oxima (13 g, 75,1 mmol) en DMF (200 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió 1-cloropirrolidin-2, 5-diona (10,0 g, 75,1 mmol) y la reacción se agitó durante la noche, calentando lentamente a temperatura ambiente. La solución de color amarillo pálido se vertió en agua (1,5 L) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (40% de EtOAc en hexanos) obteniendo cloruro de (R)-N-hidroxi-2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-carbimidoilo (12,4 g, 59,7 mmol, rendimiento 79,6%).

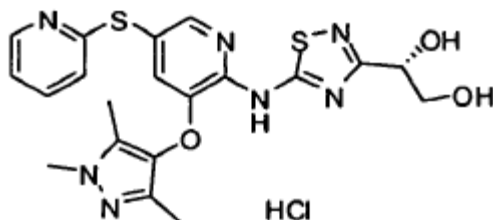
Etapa J: Se disolvió cloruro de (R)-N-hidroxi-2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-carbimidoilo (12,4 g, 59,7 mmol) en Et₂O (200 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (4,6 ml, 59,7 mmol). Se añadió trietilamina (8,3 ml, 59,7 mmol) lentamente y la reacción se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos. La reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (100% de CH₂Cl₂) obteniendo cloruro de (R)-2,2,5,5-tetrametil-N-(metilsulfonilo)-1,3-dioxolano-4-carbimidoilo (11,3 g, 39,55 mmol, rendimiento 66,22%) como un sólido de color blanco.

Etapa K: Un matraz se cargó con cloruro de (R)-2,2,5,5-tetrametil-N-(metilsulfonilo)-1,3-dioxolano-4-carbimidoilo (0,371 g, 1,30 mmol), tiocianato de sodio (0,0929 g, 1,15 mmol), piridina (0,278 ml, 3,44 mmol) y acetonitrilo (25 ml) y la reacción se calentó a 40°C durante 30 minutos. Se añadió 5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-amina (0,250 g, 0,764 mmol) y la reacción se agitó a 70°C durante la noche. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (50 a 100% de acetato de etilo en hexanos) obteniendo (S)-N-(5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-il)-3-(2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,233 g, rendimiento 56,5%) como un sólido de color amarillo.

Etapa L: Se cargó un matraz con (S)-N-(5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-il)-3-(2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,233 g, 0,432 mmol), etanol (10 ml) y HCl 3M (0,288 ml, 0,863 mmol). La reacción se calentó a 75°C durante 1 hora y a continuación se concentró en vacío. Se añadió éter al residuo y la mezcla se agitó durante 2 minutos para precipitar el producto. La mezcla se decantó y los sólidos resultantes se secaron en vacío obteniendo clorhidrato de (S)-2-metil-1-(5-(5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-ilamino)-1, 2,4-tiadiazol-3-il)propano-1,2-diol (0,248 g, 0,387 mmol, rendimiento 89,6%) como un sólido de color amarillo. Espectro de masas (apci) m/z = 500,1 (M+H-HCl).

Ejemplo 147

Clorhidrato de (S)-1-(5-(5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol



Etapa A: Un matraz se cargó con hidróxido potásico en polvo (21,89 g, 390,2 mmol), ácido benzoico (47,65 g, 390,2 mmol) y DMF (500 ml). La mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora. Se añadió 3-cloropentano-2,4-diona (52,5 g, 390,2 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó en agua (1,5 L) y se extrajo con éter (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, NH₄Cl saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío obteniendo benzoato de 2,4-dioxopentan-3-ilo (82,59 g, rendimiento 96,12%) como un aceite de color amarillo.

Etapa B: Se cargó un matraz con benzoato de 2,4-dioxopentan-3-ilo (82,59 g, 375,0 mmol) y se añadió etanol (1,5 L). A esta solución se añadió metilhidrazina (39,90 ml, 750,1 mmol) en etanol (150 ml). La reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 2 horas y se concentró en vacío obteniendo benzoato de 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo (80 g, rendimiento 92,6%).

Etapas C: Un matraz se cargó con benzoato de 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo (80 g, 347 mmol) y se añadieron 500 ml de etanol. Se añadió NaOH 3M (174 ml, 521 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El etanol se eliminó en vacío y la capa acuosa se extrajo con diclorometano, acetato de etilo y diclorometano:alcohol isopropílico (4:1). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en vacío obteniendo 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ol (34 g, rendimiento 78%) como un sólido de color blanco.

Etapas D: Un matraz se cargó con 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ol (10,46 g, 82,89 mmol) y se añadió DMF:dioxano (9:1) (700 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió hidruro de sodio al 60% (3,315 g, 82,89 mmol) en porciones y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (18 g, 78,95 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se vertió lentamente en 600 ml de agua y se agitó durante 10 minutos. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron obteniendo 5-bromo-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)picolinonitrilo (23,70 g, rendimiento 97,74%) como un sólido (blanco) muy ligeramente tostado.

Etapas E: Un matraz se cargó con 5-bromo-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)picolinonitrilo (27,77 g, 90,41 mmol), piridina-2-tiol (10,55 g, 94,93 mmol) y DMF (300 ml). La reacción se enfrió a 0°C y se añadió hidruro de sodio al 95% (2,741 g, 108,5 mmol) en porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se diluyó cuidadosamente con agua (2 L) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera (4 x 500 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró obteniendo 5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)picolinonitrilo (29,50 g, 87,43 mmol, rendimiento 96,70%) como un sólido de color amarillo.

Etapas F: Un matraz se cargó con 5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)picolinonitrilo (35,19 g, 88,1 mmol) y ácido sulfúrico (227,3 g, 2.317 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (100 ml) lentamente a la reacción que se enfrió en un baño de hielo, a continuación, se añadió hielo (150 g). Se añadió NaOH al 40% lentamente hasta que el pH era de aproximadamente 12. La mezcla se extrajo en acetato de etilo (750 ml x 2) y diclorometano (500 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en vacío obteniendo 5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)picolinamida (27,69 g, 77,9 mmol, rendimiento 89%).

Etapas G: Un matraz se cargó con hidróxido de potasio (78,8 ml, 236 mmol) y bromo (4,04 ml, 78,8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)picolinamida (14 g, 39,4 mmol) en dioxano (280 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (300 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (50 a 100% acetato de etilo en hexanos) obteniendo S-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-amina (4,64 g, 14,18 mmol, rendimiento 36%) como un sólido de color amarillo.

Etapas H: A 1.000 ml de agua DI se añadió clorhidrato de hidroxil amina (51,0 g, 734 mmol) y la reacción se agitó durante 5 minutos. Se añadió carbonato de sodio (38,1 g, 360 mmol) en 3 porciones grandes y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió THF (700 ml), seguido de (R)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído (125 g, 734 mmol) en 800 ml de THF. La reacción se agitó durante 4 horas, después se vertió en un embudo de decantación de 4 L. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con MTBE (aproximadamente 3.000 ml en total). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (700 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron en vacío obteniendo (S)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído oxima (135 g, 99%) como un aceite viscoso claro.

Etapas I: A un matraz de 4 cuellos de 2 L de fondo redondo se añadió (S)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído oxima (135,1 g, 729,4 mmol) y se disolvió en 750 ml de DMF. La reacción se colocó en un baño de agua y se añadió 1-cloropirrolidina-2,5-diona (97,40 g, 729,4 mmol) en porciones durante 2 minutos. La reacción se agitó en el baño de agua durante 3 horas. La reacción se diluyó con 2 L de MTBE y se lavó con 1 L de agua. El agua se extrajo con 500 ml de MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 800 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron en vacío obteniendo cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 98%) como un aceite viscoso de color verde.

Etapas J: A un matraz de 4cuellos de 5 L se añadió cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 719 mmol) en 2,5 L de THF. La mezcla se enfrió a 3° C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (56,1 ml, 719 mmol) en porciones de 10 ml durante 10 minutos. Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (126 ml, 719 mmol) mediante un embudo de adición durante 12 minutos. La reacción se agitó en el baño de hielo durante 30 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se filtró y los sólidos se lavaron con MTBE (aproximadamente 3 L). El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (3 kg de sílice, 7:1 a 3:1 de Hex/EtOAc) obteniendo un aceite que solidificó lentamente en vacío. Los sólidos se molieron en un mortero, se lavaron con hexanos (aproximadamente 1.000 ml) y se secaron obteniendo cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-

dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 531 mmol, rendimiento 73,8%) como un sólido de color blanco.

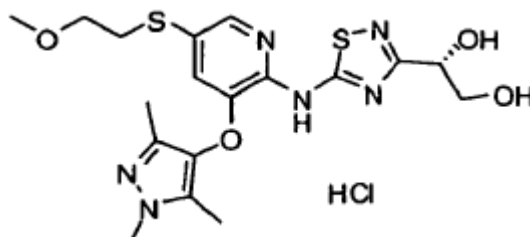
Etapla K: Un matraz se cargó con cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (2,32 g, 7,79 mmol), tiocianato sódico (0,557 g, 6,87 mmol), piridina (1,67 ml, 20,6 mmol) y acetonitrilo (100 ml). La reacción se calentó a 40°C durante 30 minutos, a continuación se añadió 5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-amina (1,5 g, 4,58 mmol) y la reacción se calentó a 70°C durante la noche. Se añadió agua y la reacción se extrajo con acetato de etilo y diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (50-100% de acetato de etilo en hexanos) obteniendo

(S)-N-(5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (1,38 g, 2,50 mmol, rendimiento 54,6%) como un sólido de color amarillo.

Etapla L: Se cargó un matraz con (S)-N-(5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (1,38 g, 2,50 mmol), etanol (50 ml) y HCl 3M (1,67 ml, 5,00 mmol) y se calentó a 75°C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (50 a 100% de acetato de etilo en hexanos seguido de 5% de metanol en acetato de etilo). El producto se disolvió en 10% de metanol en diclorometano y se añadieron 5 ml de HCl 2M en éter. La solución se concentró y se secó en un horno de vacío obteniendo clorhidrato de (S)-1-(5-(5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol (0,958 g, 1,65 mmol, rendimiento 65,9%) como un sólido de color amarillo. Espectro de masas (apci) m/z = 472,1 (M+H-HCl).

Ejemplo 148

Clorhidrato de (S)-1-(5-(5-(2-metoxietiltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol



Etapla A: Un matraz se cargó con hidróxido potásico en polvo (21,89 g, 390,2 mmol), ácido benzoico (47,65 g, 390,2 mmol) y se añadió DMF (500 ml). La mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora. Se añadió 3-cloropentano-2,4-diona (52,5 g, 390,2 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó en agua (1,5 L) y se extrajo con éter (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, NH₄Cl saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío obteniendo benzoato de 2,4-dioxopentano-3-ilo (82,59 g, rendimiento 96,12%) como un aceite de color amarillo.

Etapla B: Se cargó un matraz con benzoato de 2,4-dioxopentano-3-ilo (82,59 g, 375,0 mmol) y etanol (1,5 L). A esta solución se añadió metilhidrazina (39,90 ml, 750,1 mmol) en etanol (150 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró en vacío obteniendo benzoato de 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo (80 g, rendimiento 92,6%).

Etapla C: Un matraz se cargó con benzoato de 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo (80 g, 347 mmol) y 500 ml de etanol. A la mezcla anterior se añadió NaOH 3 M (174 ml, 521 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El etanol se eliminó en vacío y la capa acuosa se extrajo con diclorometano, acetato de etilo y diclorometano: alcohol isopropílico (4:1). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en vacío obteniendo 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ol (34 g, rendimiento 78%) como un sólido de color blanco.

Etapla D: Un matraz se cargó con 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ol (10,46 g, 82,89 mmol), y DMF/dioxano (9:1) (700 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió hidruro de sodio al 60% (3,315 g, 82,89 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, a continuación, se añadió 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (18 g, 78,95 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se vertió lentamente en 600 ml de agua y se agitó durante 10 minutos. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron obteniendo 5-bromo-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)picolinonitrilo (23,70 g, rendimiento 97,74%) como un sólido (blanco) muy ligeramente tostado.

Etapla E: Un matraz se cargó con 5-bromo-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)picolinonitrilo (7,0 g, 23 mmol) y H₂SO₄ (56

g, 570 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió agua (100 ml) cuidadosamente. Se añadió una solución de NaOH al 40% lentamente hasta que el pH fue de aproximadamente 12. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en vacío obteniendo 5-bromo-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)picolinamida (7,4 g, 23 mmol, rendimiento 100%) como un sólido de color amarillo claro.

Etapas F: Se cargó un matraz con KOH 3M (45,5 ml, 137 mmol) y bromo (1,98 ml, 38,7 mmol) y la reacción se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 5-bromo-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)picolinamida (7,4 g, 22,8 mmol) en dioxano (150 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua y la reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (50 a 100% de acetato de etilo en hexanos) obteniendo 5-bromo-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-amina (3,8 g, 12,8 mmol, rendimiento 56,2%) como un sólido de color amarillo.

Etapas G: A 1.000 ml de agua DI se añadió clorhidrato de hidroxilamina (51,0 g, 734 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió carbonato de sodio (38,1 g, 360 mmol) en 3 porciones grandes y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió THF (700 ml), seguido de (R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído (125 g, 734 mmol) en 800 ml de THF. La reacción se agitó durante 4 horas. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con MTBE (aproximadamente 3.000 ml en total). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (700 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron en vacío obteniendo (S)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído oxima (135 g, 99%) como un aceite viscoso claro.

Etapas H: A un matraz de 4 cuellos de 2 L de fondo redondo se añadieron (S)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído oxima (135,1 g, 729,4 mmol) y 750 ml de DMF. La reacción se colocó en un baño de agua y se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (97,40 g, 729,4 mmol) en porciones durante 2 minutos. La reacción se agitó en el baño de agua durante 3 horas, a continuación se diluyó con 2 L de MTBE y se lavó con 1 L de agua. La capa acuosa se extrajo con 500 ml de MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 800 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron en vacío obteniendo cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 98%) como un aceite viscoso de color verde.

Etapas I: A un matraz de 4 cuellos de 5 L se añadió cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 719 mmol) en 2,5 L de THF. La mezcla se enfrió a 3°C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (56,1 ml, 719 mmol) en porciones de 10 ml durante 10 minutos. Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (126 ml, 719 mmol) mediante un embudo de adición durante 12 minutos. La reacción se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se filtró y los sólidos se lavaron con MTBE (aproximadamente 3 L). El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (3 kg de sílice, 7:1 a 3:1 Hexan/EtOAc) obteniendo un aceite que solidificó lentamente en vacío. Los sólidos se molieron usando un mortero, se lavaron con hexanos (aproximadamente 1.000 ml) y se secaron obteniendo cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 531 mmol, rendimiento 73,8%) como un sólido de color blanco.

Etapas J: Un matraz se cargó con cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (1,53 g, 5,15 mmol), piridina (1,25 ml, 15,4 mmol), tiocianato de sodio (0,417 g, 5,15 mmol) y acetonitrilo (15 ml). La solución se calentó a 40°C durante 40 minutos. Se añadió 5-bromo-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-amina (1,02 g, 3,43 mmol) y la reacción se calentó a 70°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre EtOAc y agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (10% de MeOH/EtOAc) obteniendo (S)-N-(5-bromo-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (1,66 g, 3,18 mmol, rendimiento 92,7%) como un sólido de color amarillo.

Etapas K: Un tubo cerrado herméticamente se cargó con (S)-N-(5-bromo-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,550 g, 1,055 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,06065 g, 0,1055 mmol), K_3PO_4 (0,5821 g, 2,742 mmol), Xantphos (0,1221 g, 0,2110 mmol) y tolueno desgasificado (5 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante 5 minutos. Se añadió 3-mercaptopropanoato de metilo (0,1752 ml, 1,582 mmol) y la reacción se calentó a 100°C durante la noche, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (50 a 100% de acetato de etilo en hexanos) obteniendo propanoato de (S)-metil-3-(6-(3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-3-iltio) (0,276 g, 0,4923 mmol, rendimiento 46,67%) como un aceite de color amarillo.

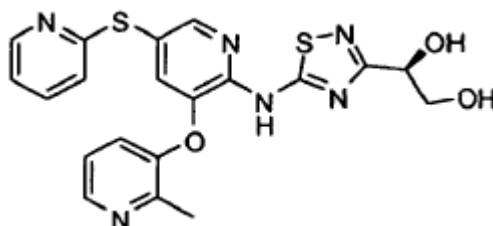
Etapas L: A una solución de 3-(6-(3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-3-iltio) propanoato de (S)-metilo (0,420 g, 0,749 mmol) en THF (10 ml) se añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio (2,36 ml, 2,36 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió 1-bromo-2-metoxietano (0,132 g, 0,899 mmol) (como una solución en 2 ml de THF) y DMF (1 ml) y la reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. La solución se inactivó con agua, se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (100% de

EtOAc) obteniendo (S)-N-(5-(2-metoxietiltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,200 g, rendimiento 50,1%).

Etapla M: Se cargó un matraz con (S)-N-(5-(2-metoxietiltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,200 g, 0,375 mmol), HCl 3M (0,751 ml, 0,751 mmol) y etanol (5 ml). La reacción se calentó a 80°C durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se concentró en vacío y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (5 a 95% de acetonitrilo en agua) obteniendo clorhidrato de (S)-1-(5-(5-(2-metoxietiltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol (0,165 g, 0,298 mmol, rendimiento 79,4%) como un sólido de color blanco después de la formación de la sal HCl. Espectro de masas (apci) m/z = 453,1 (M+H-HCl).

Ejemplo 149

(R)-1-(5-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol



Etapla A: A una solución de (S)-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanona (10,5 g, 72,8 mmol) en 150 (ml) de THF: 60 ml de agua se añadió clorhidrato de hidroxilamina (5,06 g, 72,8 mmol) y la reacción se agitó durante 20 minutos. Se añadió Na₂CO₃ (3,78 g, 35,7 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró obteniendo (R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbaldehído oxima (10,3 g, 71,0 mmol, rendimiento 97,4%).

Etapla B: A una solución de (R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbaldehído oxima (10,3 g, 71,0 mmol) en 40 ml de DMF se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (10,4 g, 78,1 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en éter (1.400 ml) y agua (500 ml). La capa de éter se extrajo con agua (5 x 500 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a cloruro de (S)-N-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbimidoilo (10,0 g, 55,7 mmol, rendimiento 78,5%) como un sólido de color blanco.

Etapla C: A una solución de cloruro de (S)-N-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbimidoilo (9,88 g, 55,01 mmol) en THF (200 ml) a 0°C se añadió cloruro de metanosulfonilo (4,703 ml, 60,51 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (10,54 ml, 60,51 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (25 a 100% de acetato de etilo en hexanos) obteniendo cloruro de (S)-2,2-dimetil-N-(metilsulfonilo)-1,3-dioxolano-4-carbimidoilo (12,28 g, 47,65 mmol, rendimiento 86,63%) como un aceite incoloro.

Etapla D: A 600 ml de DMF en un matraz de 4 cuellos de fondo redondo de 3.000 ml equipado con un mecanismo de agitación de hélice bajo nitrógeno se añadió 2-metilpiridin-3-ol (71,8 g, 658 mmol) y la mezcla se enfrió a 2°C. Se añadió hidruro de sodio al 60% (26,3 g, 658 mmol) durante 30 minutos manteniendo la temperatura interna por debajo de 10°C. La reacción se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (150 g, 658 mmol) en una solución de 400 ml de DMF en dos porciones y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió piridina-2-tiol (73,1 g, 658 mmol) como un sólido en porciones y la reacción se agitó durante 15 minutos para disolver el material, a continuación se enfrió a 3°C. Se añadió hidruro de sodio (26,3 g, 658 mmol) en porciones durante 35 minutos, manteniendo la temperatura interna por debajo de 10°C. La reacción se retiró del baño de hielo y se calentó a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 12 horas. La reacción se diluyó con 4 volúmenes (8 L) de salmuera y se agitó durante 30 minutos, momento en el que se formó un sólido. El sólido se filtró y el filtrado se extrajo con MTBE (total 10 L). La fase de MTBE se concentró en vacío. El sólido se combinó con material concentrado y se disolvió en acetato de etilo (3 L). La capa orgánica se lavó con salmuera (4 x 1L), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró en vacío. El sólido que se formó se molió en un polvo y se secó en vacío durante 4 horas. El polvo se recogió en 30 ml de MTBE/10 g de producto y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El sólido se filtró y se secó en vacío (2 horas). El licor madre se concentró y se trituró con MTBE (misma tasa de dilución). Los sólidos se combinaron y se secaron durante 3 horas en vacío obteniendo 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (181 g, 85%).

Etapla E: A H₂SO₄ concentrado (90 ml) enfriado con un baño de hielo se añadió 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (43 g, 130 mmol) en porciones de manera que la temperatura interna no superó 50°C, pero no bajó de 25°C. Después de completada la adición, la mezcla se agitó en el baño de hielo hasta que la reacción

comenzó a enfriarse, en cuyo punto la reacción se retiró del baño de hielo y la mezcla se calentó a 50°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se añadió a agua con hielo lentamente durante 3 minutos (aproximadamente 1.400 ml de 30% de hielo en agua). La mezcla se enfrió adicionalmente en un baño de hielo a 5°C. La mezcla se neutralizó a un pH de aproximadamente 10 con NaOH 4 M (aproximadamente 800 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de 20°C, en cuyo momento se formó un sólido. La mezcla se agitó durante 20 minutos. La mezcla se filtró y se lavó con MTBE (5 x 150 ml), hexanos (5 x 100 ml), y se secó en vacío obteniendo 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (43 g, 96%).

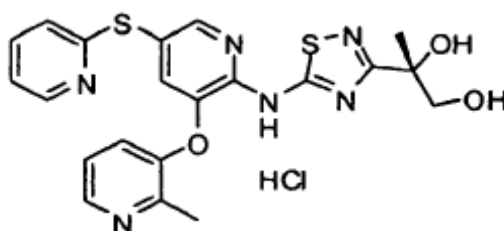
Etapa F: A una solución de NaOH (2 M, 90 ml, 182 mmol) a 0°C se añadió bromo (8,71 g, 54 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinamida (11,2 g, 36,3 mmol) en dioxanos (100 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido de calentamiento a 80°C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH 1 con HCl concentrado. La reacción se basificó y se precipitó un sólido. El sólido se filtró y se secó en vacío obteniendo 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-amina (4,1 g, 41%).

Etapa G: Un matraz se cargó con cloruro de (S)-2,2-dimetil-N-(metilsulfoniloxi)-1,3-dioxolan-4-carbimidoilo (4.5 g, 18 mmol), tiocianato sódico (1,3 g, 15 mmol), piridina (3,8 ml, 46 mmol) y acetato de etilo (200 ml). La reacción se agitó y se calentó a 40°C durante 45 minutos. Se añadió 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (3,2 g, 10 mmol) y la reacción se agitó a 70°C durante la noche. Se añadió agua y la reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (25 a 100% de acetato de etilo en hexanos) obteniendo (R)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-N-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (3,8 g, 7,7 mmol, rendimiento 75%).

Etapa H: Un matraz se cargó con (R)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-N-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (3,8 g, 7,683 mmol) y se añadió etanol (40 ml). Se añadió 3M HCl (5,122 ml, 15,37 mmol), y la reacción se calentó a 70°C durante 1 hora, a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El etanol se eliminó en vacío y se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La mayoría del producto se rompió fuera de la capa acuosa y se recogió mediante filtración. Los sólidos y los residuos de la capa orgánica se purificaron sobre gel de sílice (10-15% de metanol en acetato de etilo) obteniendo (R)-1-(5-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol (2,877 g, 6,330 mmol, rendimiento 82,38%) como un sólido de color amarillo. Espectro de masas (apci) m/z = 455,1 (M+H).

Ejemplo 150

Clorhidrato de (S)-2-(5-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il) propano-1,2-diol



Etapa A: A 600 ml de DMF en un matraz de 4 cuellos, de 3.000 ml de fondo redondo equipado con un mecanismo agitador de hélice bajo atmósfera de nitrógeno se añadió 2-metilpiridin-3-ol (71,8 g, 658 mmol) y la reacción se enfrió a 2°C. Se añadió hidruro de sodio (60%; 26,3 g, 658 mmol) durante un período de 30 minutos a una velocidad tal que la temperatura interna no superó 10°C. La reacción se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (150 g, 658 mmol) en una solución de 400 ml de DMF en dos porciones y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la reacción a temperatura ambiente se añadió piridina-2-tiol (73,1 g, 658 mmol) como un sólido en porciones y la reacción se agitó durante 15 minutos para disolver el material. La reacción se enfrió a 3°C y se añadió hidruro de sodio (26,3 g, 658 mmol) en porciones durante 35 minutos a una velocidad tal que la temperatura interna no superó los 10°C. La reacción se retiró del baño de hielo y se calentó a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 12 horas. La reacción se diluyó con 4 volúmenes (8 L) de salmuera y se agitó durante 30 minutos, momento en el que se formó un sólido. El sólido se filtró y el filtrado se extrajo con MTBE (total 10 L). La fase de MTBE se concentró en vacío. El sólido se combinó con material concentrado y se disolvió en acetato de etilo (3 L). El EtOAc se lavó con salmuera (4 x 1L), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró en vacío. El sólido que se formó se molió en un polvo y se secó en vacío durante 4 horas. El polvo se recogió en 30 ml de MTBE/10 g de producto y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El sólido se filtró y se secó en vacío (2 horas). El licor madre se concentró y se trituró con MTBE (misma tasa de dilución). Los sólidos se combinaron y se secaron durante 3 horas en vacío obteniendo 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (181 g, 85%).

Etapa B: A H₂SO₄ concentrado (90 ml) enfriado con un baño de hielo se añadió 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)

piconitrilo (43 g, 130 mmol) en porciones de manera que la temperatura interna no superó los 50°C, pero no bajó de los 25°C. Después de completada la adición, la mezcla se agitó en el baño de hielo hasta que la reacción comenzó a enfriarse, en cuyo punto la reacción se retiró del baño de hielo y la mezcla se calentó a 50°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se añadió a agua con hielo lentamente durante 3 minutos (aproximadamente 1.400 ml de 30% de hielo en agua). La mezcla se enfrió adicionalmente en un baño de hielo a 5°C y se neutralizó a un pH de aproximadamente 10 con NaOH 4 M (aproximadamente 800 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de 20°C, en cuyo momento se formó un sólido. La mezcla se agitó durante 20 minutos, después se filtró y se lavó con MTBE (5 x 150 ml) y hexanos (5 x 100 ml), y se secó en vacío obteniendo 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (43 g, 96%).

Etapas C: A un matraz de 3 cuellos de 2 L de fondo redondo se añadió hidróxido sódico acuoso 2 M (343 ml, 686 mmol) y la solución se enfrió en un baño de hielo. Se añadió bromo (12 ml, 257 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos mientras se retiraba el baño de hielo. Se añadió 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (58 g, 171 mmol) como una suspensión en aproximadamente 600 ml de dioxanos en 1 porción. Después de 30 minutos, se añadió HCl concentrado en porciones de 1 ml para ajustar la mezcla a aproximadamente pH 1. La reacción se agitó durante 15 minutos y se añadió NaOH 4N a la solución a aproximadamente pH 10. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 750 ml), se lavó con agua (2 x 250 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material se secó en vacío a 50°C, en cuyo punto se formó un sólido de color rojo. El sólido se trituró con CH₂Cl₂ (aproximadamente 40 ml de CH₂Cl₂ / 5 g de material) y el sólido se filtró. El sólido se lavó con CH₂Cl₂ y se secó bajo vacío a 50°C. El filtrado se concentró en vacío y el material se purificó sobre gel de sílice (3% de MeOH/CH₂Cl₂) obteniendo un sólido de color rojo. Las dos cosechas se combinaron obteniendo 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (24 g, 45%).

Etapas D: Se disolvió clorhidrato de O,N-dimetilhidroxialmina (74,6 g, 765 mmol) en THF (1 L) y se añadió piridina (123 ml, 1.531 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió cloruro de metacrilato (37,4 ml, 383 mmol) lentamente y se agitó durante la noche. Los sólidos se filtraron y se concentraron. El residuo se repartió entre agua y CH₂CH₃, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró obteniendo N-metoxi-N-metilmetacrilamida (56,5 g, 335 mmol, rendimiento 87,5%).

Etapas E: Un matraz de fondo redondo se cargó con t-BuOH (850 ml), agua (850 ml), Ad-Mix-O (230 g, 166 mmol) y metanosulfonamida (15,8 g, 166 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que las dos fases se tornaron claras (aproximadamente 5 minutos) y a continuación se enfrió a 0°C, después de lo cual las sales de color naranja precipitaron. Se añadió N-metoxi-N-metilmetacrilamida (21,5 g, 166 mmol) y la suspensión heterogénea se agitó vigorosamente a 0°C durante 2 horas, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta, en porciones, de bisulfito de sodio (223 g) y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró obteniendo (R)-2,3-dihidroxi-N-metoxi-N,2-dimetilpropanamida (32,7 g, 200 mmol, rendimiento 120%) como un aceite de color amarillo.

Etapas F: Se disolvió (R)-2,3-dihidroxi-N-metoxi-N,2-dimetilpropanamida (32 g, 196 mmol) en 2,2-dimetoxipropano (241 ml, 1.961 mmol) e hidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (3,73 g, 19,6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y CH₂Cl₂, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró obteniendo (R)-N-metoxi-N,2,2,4-tetrametil-1,3-dioxolan-4-carboxamida (22,9 g, 113 mmol, rendimiento 57,5%).

Etapas G: Se disolvió (R)-N-metoxi-N,2,2,4-tetrametil-1,3-dioxolan-4-carboxamida (22,9 g, 113 mmol) en THF (500 ml) y se enfrió a -78°C. Se añadió LAH 1 M (124 ml, 124 mmol) lentamente mediante un embudo de adición durante aproximadamente 30 minutos. La reacción se agitó durante otros 30 minutos, se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl (125 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de la filtración, la mezcla en suspensión se lavó varias veces con EtOAc, y se concentró obteniendo (R)-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-carbaldehído (10 g, 69,4 mmol, rendimiento 61,6%) que se pasó a la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapas H: Se disolvió (R)-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-carbaldehído (6,9 g, 48 mmol) en 1:1 de metanol agua (100 ml), y se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (3,3 g, 48 mmol) y Na₂CO₃ (2,5 g, 24 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El metanol se eliminó en vacío y el material restante se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró obteniendo (S)-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-carbaldehído oxima (5,7 g, 36 mmol, rendimiento, 75%).

Etapas I: Se disolvió (S)-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-carbaldehído oxima (5,7 g, 36 mmol) en DMF (120 ml) y se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (4,8 g, 36 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y, a continuación, se vertió en agua (600 ml) con agitación. Después de 15 minutos, la suspensión turbia se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró obteniendo cloruro de (R)-N-hidroxi-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano-4-carbimidoilo (6,4 g, 33 mmol, rendimiento 92%).

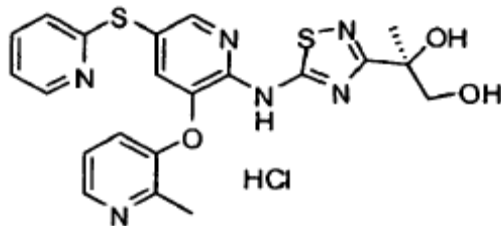
Etapa J: Se disolvió cloruro de (R)-N-hidroxi-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-carbimidoilo (6,4 g, 33,1 mmol) en Et₂O (150 ml) y se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,21 ml, 28,4 mmol). Se añadió trietilamina (3,96 ml, 28,4 mmol) gota a gota y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los sólidos resultantes se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (100% de CH₂Cl₂) obteniendo cloruro de (R)-2,2,4-trimetil-N-(metilsulfonilo)-1,3-dioxolano-4-carbimidoilo (5,8 g, 21,3 mmol, rendimiento 64,6%) como un aceite de color ámbar.

Etapa K: Se disolvió cloruro de (R)-2,2,4-trimetil-N-(metilsulfonilo)-1,3-dioxolano-4-carbimidoilo (350 mg, 1,29 mmol) en CH₃CN (6 ml). Se añadieron NaNCS (104 mg, 1,29 mmol) y piridina (260 µl, 3,22 mmol) y la reacción se calentó a 45°C durante 45 minutos. Se añadió 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (200 mg, 0,644 mmol) y la reacción se calentó a 70°C durante 24 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (80% de EtOAc en hexanos) obteniendo (S)-N-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (55 mg, 0,108 mmol, rendimiento 16,8%).

Etapa L: Se disolvió (S)-N-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (55 mg, 0,108 mmol) en EtOH (3 ml). Se añadió HCl 1M (0,3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió HCl 1 M (0,3 ml) adicional y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y CH₂Cl₂, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (15% de metanol en EtOAc) obteniendo (S)-2-(5-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il) propano-1,2-diol (34,9 mg, 0,0691 mmol, rendimiento 63,9%) como un sólido de color blanco después de la formación de la sal HCl. Espectro de masas (apci) m/z = 451,1 (M+H-H₂O-HCl) (100) y 469,1 (M+H-HCl) (30).

Ejemplo 151

Clorhidrato de (R)-2-(5-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)propan-1,2-diol



Etapa A: A 600 ml de DMF en un matraz de 4 cuellos, de 3.000 ml de fondo redondo equipado con un mecanismo agitador de hélice bajo atmósfera de nitrógeno se añadió 2-metilpiridin-3-ol (71,8 g, 658 mmol) y la reacción se enfrió a 2°C. Se añadió hidruro de sodio (60%; 26,3 g, 658 mmol) durante un período de 30 minutos a una velocidad tal que la temperatura interna no superó los 10°C. La reacción se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (150 g, 658 mmol) en una solución de 400 ml de DMF en dos porciones y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la reacción a temperatura ambiente, se añadió piridin-2-tiol (73,1 g, 658 mmol) como un sólido en porciones y la reacción se agitó durante 15 minutos para disolver el material. La reacción se enfrió a 3°C y se añadió hidruro de sodio (26,3 g, 658 mmol) de nuevo en porciones durante 35 minutos para que la temperatura interna no superara los 10°C. La reacción se retiró del baño de hielo y se calentó a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 12 horas. La reacción se diluyó con 4 volúmenes (8 L) de salmuera y se agitó durante 30 minutos, momento en el que se formó un sólido. El sólido se filtró y el filtrado se extrajo con MTBE (total 10 L). La fase de MTBE se concentró en vacío. El sólido se combinó con material concentrado y se disolvió en acetato de etilo (3 L). El EtOAc se lavó con salmuera (4 x 1 L), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró en vacío. El sólido que se formó se molió en un polvo y se secó en vacío durante 4 horas. El material se recogió en 30 ml de MTBE / 10 g de producto y la reacción se agitó durante 30 minutos. El sólido se filtró y se secó en vacío (2 horas). El licor madre se concentró y se trituró con MTBE (misma tasa de dilución). Los sólidos se combinaron y se secaron durante 3 horas en vacío obteniendo 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (181 g, 85%).

Etapa B: A H₂SO₄ concentrado (90 ml) enfriado con un baño de hielo se añadió 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (43 g, 130 mmol) en porciones de manera que la temperatura interna no superó los 50°C, pero no bajó de 25°C. Después de completada la adición, la mezcla se agitó en el baño de hielo hasta que la reacción comenzó a enfriarse, en cuyo punto la reacción se retiró del baño de hielo y la mezcla se calentó a 50°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente a agua con hielo durante 3 minutos (aproximadamente 1.400 ml de 30% de hielo en agua). La mezcla se enfrió adicionalmente en un baño de hielo a 5°C y se neutralizó a un pH de aproximadamente 10 con NaOH 4 M (aproximadamente 800 ml) a una velocidad tal que la temperatura interna no superó los 20°C, en cuyo momento se formó un sólido. La mezcla se agitó durante 20 minutos, después se filtró y se

lavó con MTBE (5 x 150 ml), hexanos (5 x 100 ml), y se secó en vacío obteniendo 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (43 g, 96%).

Etapas C: A un matraz de 3 cuellos de 2 L de fondo redondo se añadió hidróxido sódico acuoso 2 M (343 ml, 686 mmol) y la solución se enfrió en un baño de hielo. Se añadió bromo (12 ml, 257 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos mientras se retiraba el baño de hielo. Se añadió 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (58 g, 171 mmol) como una suspensión en aproximadamente 600 ml de dioxanos en 1 porción. Después de 30 minutos, se añadió HCl concentrado en porciones de 1 ml a aproximadamente pH 1. La reacción se agitó durante 15 minutos y se añadió NaOH 4 N a la solución a pH -10. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 750 ml), se lavó con agua (2 x 250 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material se secó en vacío a 50°C, en cuyo punto se formó un sólido rojo. El sólido se trituró con CH₂Cl₂ (aproximadamente 40 ml de CH₂Cl₂ a 5 g de material) y el sólido se filtró. El sólido se lavó con CH₂Cl₂ y se secó bajo vacío a 50°C. El filtrado se concentró en vacío y el residuo se purificó sobre gel de sílice (3% de MeOH/CH₂Cl₂) obteniendo un sólido rojo. Las dos cosechas se combinaron obteniendo 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (24 g, 45%).

Etapas D: Se disolvió clorhidrato de O, N-dimetilhidroxilamina (74,6 g, 765 mmol) en THF (1 L) y piridina (123 ml, 1.531 mmol) y se agitó durante 30 min. Se añadió cloruro de metacrililo (37,4 ml, 383 mmol) lentamente y se agitó durante la noche. Los sólidos se filtraron y se concentraron. El residuo se repartió entre agua y CH₂Cl₂, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró obteniendo N-metoxi-N-metilmetacrilamida (56,5 g, 335 mmol, rendimiento 87,5%).

Etapas E: Un matraz de fondo redondo se cargó con ^tBuOH (850 ml), agua (850 ml), Ad-Mix-β (230 g, 166 mmol) y metanosulfonamida (15,8 g, 166 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que las dos fases se tornaron claras (aproximadamente 5 minutos) y a continuación se enfrió a 0°C, después de lo cual las sales de color naranja se precipitaron. Se añadió N-metoxi-N-metilmetacrilamida (21,5 g, 166 mmol) y la suspensión heterogénea se agitó vigorosamente a 0°C durante 2 horas y se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta, en porciones, de bisulfito de sodio (223 g) y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró obteniendo (S)-2,3-dihidroxi-N-metoxi-N,2-dimetilpropanamida (32 g, 196 mmol, rendimiento 118%) como un aceite de color amarillo.

Etapas F: Se disolvió (S)-2,3-dihidroxi-N-metoxi-N,2-dimetilpropanamida (32 g, 196 mmol) en 2,2-dimetoxipropano (241 ml, 1.961 mmol), se añadió hidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (3,73 g, 19,6 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se repartió entre CH₂Cl₂ y bicarbonato de sodio acuoso saturado, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en tapón de sílice (1,5 L, eluyendo con 25% de EtOAc en hexanos) obteniendo (S)-N-metoxi-N,2,2,4-tetrametil-1,3-dioxolan-4-carboxamida (23,1 g, 114 mmol, rendimiento 58,0%).

Etapas G: Se disolvió (S)-N-metoxi-N,2,2,4-tetrametil-1,3-dioxolan-4-carboxamida (23,1 g, 114 mmol) en THF (600 ml) y se enfrió a -78°C. Se añadió DIBAL-H (1M en tolueno, 125 ml, 125 mmol) lentamente mediante un embudo de adición durante aproximadamente 15 minutos. La reacción se agitó durante 30 minutos adicionales a -78°C y, a continuación, se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. Las dos capas se filtraron a través de un tapón de sílice y se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró obteniendo (S)-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-carbaldehído (16,4 g, 114 mmol, rendimiento 100%).

Etapas H: Se disolvió (S)-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-carbaldehído (5,8 g, 40 mmol) en 1:1 metanol agua (100 ml) y clorhidrato de hidroxilamina (2,8 g, 40 mmol) y Na₂CO₃ (2,1 g, 20 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se concentró en vacío. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró obteniendo (R)-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-carbaldehído oxima (4,8 g, 30 mmol, rendimiento 75%).

Etapas I: Se disolvió (R)-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-carbaldehído oxima (4,8 g, 30 mmol) en DMF (100 ml) y se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (4,0 g, 30 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación, se vertió en agua (600 ml) con agitación. Después de 15 minutos, la suspensión turbia se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró obteniendo cloruro de (S)-N-hidroxi-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-carbimidoilo (5,5 g, 28 mmol, rendimiento 94%).

Etapas J: Se disolvió cloruro de (S)-N-hidroxi-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-carbimidoilo (5,5 g, 28,4 mmol) en Et₂O (150 ml) y se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,21 ml, 28,4 mmol). Se añadió trietilamina (3,96 ml, 28,4 mmol) gota a gota y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los sólidos resultantes se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (100% de CH₂Cl₂) obteniendo cloruro de (S)-2,2,4-trimetil-N-(metilsulfonilo)-1,3-dioxolano-4-carbimidoilo (4,7 g, 17,3 mmol, rendimiento 60,9%) como un aceite de color ámbar.

Etapla K: Se disolvió cloruro de (S)-2,2,4-trimetil-N-(metilsulfonilo)-1,3-dioxolan-4-carbimidoilo (438 mg, 1,61 mmol) en CH₃CN (6 ml) y se añadieron NaNCS (131 mg, 1,61 mmol) y piridina (311 µL, 3,87 mmol) y la reacción se calentó a 45°C durante 45 minutos. Se añadió 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (200 mg, 0,644 mmol) y la reacción se calentó a 70°C durante 24 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (80% de EtOAc en hexanos) obteniendo (R)-N-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (65 mg, 0,128 mmol, rendimiento 19,8%).

Etapla L: Se disolvió (R)-N-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (65 mg, 0,128 mmol) en EtOH (3 ml) y se añadió HCl 1M (0,3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió HCl 1 M (0,3 ml) adicional y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y CH₂Cl₂, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (15% de metanol en EtOAc) obteniendo clorhidrato de (R)-2-(5-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)propano-1,2-diol (42,6 mg, 0,0844 mmol, rendimiento 66,0%) como un sólido de color blanco después de la formación de la sal HCl. Espectro de masas (apci) m/z = 469,1 (M+H-HCl).

Ejemplo A

Ensayos *in vitro* de glucoquinasa

La eficacia *in vitro* de los activadores de glucoquinasa de la presente invención se evaluó en dos ensayos separados: un ensayo de EC₅₀ para evaluar la potencia de cada compuesto a una concentración fisiológicamente relevante fija de glucosa y un ensayo S_{0,5} de glucosa a una concentración cercana a la saturación (si es posible) fija del compuesto a evaluar su efecto sobre V_m y S_{0,5} para la glucosa. Para cada uno de estos ensayos, la actividad de glucoquinasa se estimó supervisando el aumento de absorbancia a 340 nm en un sistema de ensayo acoplado que contiene NAD⁺ y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Los ensayos se realizaron a 30°C usando un lector de placas de absorbancia controlado termostáticamente (Spectramax 340PC, Molecular Devices Corp.) y placas de poliestireno planas claras de 96 pocillos de fondo plano (Costar 3695, Coming). Cada mezcla de ensayo de 50-µL contenía 10 mM K⁺ + MOPS, pH 7,2, 2 mM de MgCl₂, 50 mM KCl, 0,01% de Triton X-100, 2% de DMSO, 1 mM DTT, 1 mM ATP, 1 mM NAD⁺, 5 U/ml de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, aproximadamente 5 ó 0,2 nM glucoquinasa humana y (dependiendo del ensayo) concentraciones variables de glucosa y de compuesto de ensayo. La absorbancia a 340 nm se supervisó cinéticamente durante un período de 5 minutos (10 s/ciclo), y las tasas se estimaron a partir de las pendientes de los ajustes lineales a los datos brutos.

Ensayo EC₅₀ de glucoquinasa

Para este ensayo, la concentración de glucosa se fijó en 5 mM, mientras que el control o el compuesto de ensayo se varió sobre una serie de diluciones de 3 veces de 10 puntos, y se encontraba típicamente entre una dosis alta de 50 µM y una dosis baja de aproximadamente 2,5 nM. En algunos ensayos, el potencial de unión a proteínas plasmáticas de cada uno de los compuestos de ensayo se evaluó mediante la inclusión de 4% de albúmina de suero humano (HSA) en el tampón de ensayo y comparando el valor EC₅₀ estimado con el valor determinado en ausencia de HSA.

En cada caso (con o sin HAS), un modelo logístico estándar de cuatro parámetros (Ecuación 1) se ajustó a los datos en bruto (tasa versus concentración de compuesto):

$$y = A + \frac{B - A}{1 + \left[\frac{C}{x} \right]^D} \quad (1)$$

en la que x es la concentración de compuesto, y es la tasa estimada, A y B son las asíntotas inferior y superior, respectivamente, C es el valor EC₅₀ y D es la pendiente de Hill. El valor EC₅₀ se define como el punto medio o el punto de inflexión entre las asíntotas superior e inferior.

Se ha encontrado que los compuestos ejemplificados en la presente memoria tienen un valor EC₅₀ en el intervalo de 6 a 50.000 nM en el ensayo descrito anteriormente. Se ha encontrado que ciertos compuestos ejemplificados en la presente memoria tienen un valor EC₅₀ en el intervalo de 2 a 5.000 nM. Se ha encontrado que cierto compuesto ejemplificado en la presente memoria tenía un valor EC₅₀ en el intervalo de 10-400 cuando el ensayo se realizó sin HSA. Se ha encontrado que cierto compuesto ejemplificado en la presente memoria tenía un valor EC₅₀ en el intervalo de 30-1000 cuando el ensayo se realizó con 4% de HSA.

Ensayo $S_{0,5}$ de Glucosa

Para este ensayo, la concentración de control o compuesto de ensayo se fijó en o cerca de una concentración de saturación, si es posible, típicamente 50 μM , mientras que la concentración de glucosa se varió sobre una serie de diluciones de 2 veces de 10 puntos desde 80 a aproximadamente 0,16 mM. El mismo modelo logístico de cuatro parámetros usado en el ensayo EC_{50} (Ecuación 1) se empleó para estimar los parámetros cinéticos importantes. En este ensayo, las definiciones de las variables y los parámetros son similares, excepto que x representa la concentración de glucosa, B es la tasa a saturación de glucosa (V_m), C es el valor $S_{0,5}$ para la glucosa (la concentración de glucosa a $V_m/2$) y D es el coeficiente de Hill.

Se ha encontrado que ciertos compuestos ejemplificados en la presente memoria tienen un valor $S_{0,5}$ de entre 0,3 y 5 mM en el ensayo descrito anteriormente. Se ha encontrado que ciertos compuestos ejemplificados en la presente memoria tienen un valor $S_{0,5}$ de entre 0,30 y 1,5 mM.

Ejemplo BEstudio farmacocinético en ratones

Las farmacocinéticas orales de cada uno de los compuestos mostrados en la Tabla 1 ("compuesto de ensayo") se determinaron tal como se indica a continuación.

Materiales

El compuesto de ensayo se formuló en PEG400:etanol:solución salina (40:20:40, en volumen) para administración IV y en 30% de Captisol en agua, tanto para administración IV como para administración PO en ratones CD-1. Se usó Labetalol como un estándar interno para el ensayo LC-MS/MS de las muestras de ratón CD-1.

Se obtuvieron ratones CD-1 adultos machos de Charles River Laboratories en Portage, MI. En el momento del inicio del estudio, cada ratón CD-1 pesaba aproximadamente 30 gramos y tenía una edad de entre 7 y 9 semanas. Todos los ratones CD-1 se aclimataron al vivero Array BioPharma Inc. durante al menos 5 días antes de la administración de una dosis IV por medio de una inyección en la vena de la cola (5 ml/kg) o una dosis PO por sonda oral (10 ml/kg).

Los animales fueron sacrificados mediante inhalación de CO_2 y se recogieron muestras de sangre por punción cardíaca en jeringas que contenían un 1,5% de solución de EDTA en agua (p/v; el pH se ajustó a 7,4 con NaOH 5 N, la relación final de sangre a EDTA era de aproximadamente 1:9) como anticoagulante. El plasma se recogió de las muestras de sangre mediante centrifugado y se almacenó a -20°C hasta el análisis. Los siguientes puntos de tiempo se recogieron para el brazo IV: 0,017, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 y 24 horas después de la dosis. Los siguientes puntos de tiempo se recogieron para el brazo PO: 0,25, 0,50, 1, 4, 8 y 24 horas después de la dosis.

Procedimientos

La proteína se precipitó a partir de 20 μL de plasma de ratón con la adición de 200 μL de ácido acético al 0,1% en acetonitrilo. Una única curva de calibración de 12 puntos se preparó diluyendo, en primer lugar, en serie (3 veces) solución de almacén de 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ del compuesto de ensayo en acetonitrilo. A continuación, se añadió plasma de ratón CD-1 naïve (20 μL) a cada solución estándar (200 μL). Una solución de almacén del estándar interno (Labetalol; 180 μL de 0,1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en acetonitrilo) se añadió posteriormente a cada solución estándar y de muestra, para un volumen total de 400 μL . Las muestras se mezclaron vorticialmente durante 5 minutos y se centrifugaron en una centrifuga Allegra X-12R (Beckman Coulter, Fullerton, CA) durante 1 minuto a aproximadamente $1.500 \times g$ a 4°C . Una alícuota de 100- μL de cada sobrenadante se transfirió mediante una pipeta Personal Pipettor de 550 μL (Apricot Designs, Monrovia, CA) a placas de 96-pocillos y se diluyó 1:1 con agua de grado HPLC. Las placas resultantes se sellaron con esteras de placa y se analizaron mediante LC-MS/MS.

El sistema LC-MS/MS estaba compuesto de un muestreador automático HTC-PAL (Leap Technologies, Inc., Carrboro, NC), un HP1100 HPLC (Agilent Technologies Inc., Santa Clara, CA) y un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo API4000 (Applied Biosystems, Foster City, CA). La retención cromatográfica del analito y el estándar interno se consiguieron usando una columna Betasil PhenylHexyl (2,1 x 30 mm, tamaño de partícula 3 μm , Thermo Scientific) en conjunción con condiciones de gradiente usando fases móviles A (acuosa 0,1% de ácido fórmico y 1% IPA) y B (0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo). El tiempo total de ejecución, incluyendo el tiempo de re-equilibrado, para una única inyección fue de 3,5 minutos. La detección por espectrometría de masas de los analitos se realizó usando el modo ESI+ ionización. La corriente de iones se optimizó durante la infusión de una solución de almacén del compuesto de ensayo. Las respuestas del analito se midieron mediante monitorización de reacción múltiple (MRM) de transiciones únicas para cada compuesto.

Cálculos

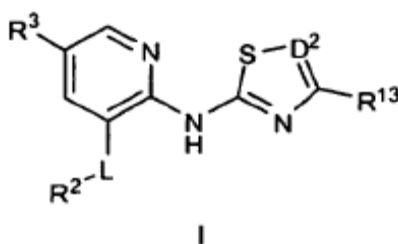
Los datos se adquirieron y se procesaron usando el software Applied Biosystems Analyst (versión 1.4.2). La calibración se consiguió mediante el trazado de las relaciones de área pico del analito con respecto al estándar interno como una función de las concentraciones nominales de las muestras estándar. Se generó un modelo de calibración mediante regresión cuadrática de la curva de calibración con un factor de ponderación de $1/x$. El modelo se usó para calcular las concentraciones en todas las muestras. El límite inferior de cuantificación (LLOQ) para este análisis estaba en el intervalo de un único dígito $\mu\text{g/ml}$ (2,03 ó 6,10 $\mu\text{g/ml}$).

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon mediante procedimientos no compartimentales establecidos usando una macro Excel® de autor (Microsoft Corporation, Redmond, WA), PK Toolbox versión 2.0. Se promediaron las concentraciones en plasma del compuesto de ensayo en animales replicados ($n = 3$) para cada punto de tiempo. Se modelaron las concentraciones medias en función del tiempo para determinar los parámetros farmacocinéticos. Las desviaciones estándar de las concentraciones en plasma se determinaron sólo cuando se disponía de más de dos repeticiones para la comparación (es decir, valores mayores que el LLOQ). El área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo (AUC) se determinó usando una integración trapezoidal lineal. La parte de la AUC desde la última concentración medible hasta el infinito fue estimada a partir de la ecuación, C_t/K_{el} en la que C_t representa la última concentración medible y K_{el} es la constante de velocidad de eliminación. Esta última se determinó a partir de la curva de concentración en función del tiempo mediante una regresión lineal de los puntos de datos seleccionados por el usuario en la fase terminal de la curva semi-logarítmica. La suma de los valores AUC antes y después de la extrapolación a partir del último punto temporal se presenta como el valor AUC_{inf} . La biodisponibilidad oral se calculó tomando la relación de los valores AUC_{inf} medios normalizados en dosis para la administración IV y PO.

La descripción anterior se considera solo como ilustrativa de los principios de la invención. Además, debido a que numerosas modificaciones y cambios serán fácilmente evidentes para las personas con conocimientos en la materia, no se desea limitar la invención a la construcción y al procedimiento exactos mostrados tal como se ha descrito anteriormente. Consiguientemente, todas las modificaciones y equivalentes adecuados pueden considerarse incluidos dentro del alcance de la invención tal como se define por las reivindicaciones siguientes.

Las palabras "comprende", "que comprende", "incluye", "incluyendo" y "que incluye", cuando se usan en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones siguientes, están destinadas a especificar la presencia de características, números enteros, componentes, o etapas, pero no excluyen la presencia o adición de una o más de otras características, números enteros, componentes, etapas, o grupos de los mismos.

Realización 1. Un compuesto de Fórmula general I



o una sal del mismo, en la que:

R^{13} es un polihidroxi-alquilo (C2-6), metoxi(polihidroxi-alquilo (C3-6)) o polihidroxi-cicloalquilo (C5-6);

L es O o S;

D^2 es N o CH;

R^2 es Ar^1 , hetAr^1 , hetAr^2 o hetAr^3 ;

Ar^1 es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, CF_3 , OH, CN, SO_2Me , $\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{alquilo C1-3})\text{N}(\text{alquilo})_2$ y $\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{alquilo C1-3})\text{hetCyc}^1$;

HetAr^1 es un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo y opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre (alquilo C1-6), Cl, CF_3 y (alquilo C1-6)OH;

HetAr^2 es un sistema anillo heteroarilo bicíclico parcialmente insaturado 5,6 o 6,6 que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo;

HetAr³ es anillo heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo;

R³ es Cl, Br, CF₃, arilo, hetAr^a, SR⁶ u OR⁶;

HetAr^a es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo;

5 R⁶ es Ar², hetAr⁴, (alquilo C1-6), -(alquilo C1-6)OH, polihidroxi(alquilo C1-6), -CH(R⁹)-Ar³, -CH(R¹⁰)-hetAr⁵, hetAr⁶, cicloalquilo (C5-6) sustituido con 1 a 4 OH, (alcoxi C1-3)(alquilo C1-6) o ciclopropil(alquilo C1-6);

Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, Cl, CF₃, CN, OH, O-(alquilo C1-6), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo C1-6), C(=O)NH(alquilo C1-3)N(alquilo C1-3)₂ y C(=O)NH(alquilo C1-3) hetCyc²;

10 HetAr⁴ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno y opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, Cl, CF₃, CN, OH, O-(alquilo C1-6), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo C1-6), C(=O)NH(alquilo C1-3)N(alquilo C1-3)₂ y C(=O)NH(alquilo C1-3)hetCyc²;

Ar³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre F, Cl, Br y alquilo (C1-6);

HetAr⁵ es un heteroarilo de 5-6-miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo;

15 HetAr⁶ es un anillo heteroaromático bicíclico de 9-10 miembros que tiene 2-3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre N, S y O (a condición de que el anillo no contenga un enlace O-O) que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, Cl, CF₃, CN, OH, -O-(alquilo C1-6), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo C1-6) y C(=O)NH(alquilo C1-3)N(alquilo C1-3)₂;

R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo (C1-6), alquilo (C1-6)OH o CF₃; y

20 HetCyc¹ y hetCyc² son independientemente un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de entre N y O.

Realización 2. El compuesto según la realización 1, en el que:

R¹³ es un polihidroxi-alquilo (C2-6) o polihidroxi-cicloalquilo (C5-6);

L es O o S;

25 D² es N o CH;

R² es Ar¹, hetAr¹, hetAr² o hetAr³;

Ar¹ es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, CF₃, OH, CN, SO₂Me, C(=O)NH(alquilo C1-3)N(alquilo)₂ y C(=O)NH(alquilo C1-3) hetCyc¹;

30 HetAr¹ es un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo y opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre (alquilo C1-6), Cl, CF₃ y (alquilo C1-6)OH;

HetAr² es un sistema anillo heteroarilo bicíclico parcialmente insaturado 5,6 o 6,6 que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo;

35 HetAr³ es un anillo heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo;

R³ es Cl, Br, CF₃, arilo, hetAr⁸, SR⁶ u OR⁶;

HetAr^a es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo;

R⁶ es Ar², hetAr⁴, (alquilo C1-6), -(alquilo C1-6)OH, polihidroxi(alquilo C1-6), -CH(R⁹)-Ar³, -CH(R¹⁰)-hetAr⁵, hetAr⁶ o cicloalquilo (C5-6) sustituido con 1 a 4 OH;

40 Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, Cl, CF₃, CN, OH, O-(alquilo C1-6), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo C1-6), C(=O)NH(alquilo C1-3)N(alquilo C1-3)₂ y C(=O)NH(alquilo C1-3) hetCyc²;

HetAr⁴ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno y opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, Cl, CF₃, CN, OH, O-(alquilo

C1-6), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo C1-6), C(=O)NH(alquilo C1-3)N(alquilo C1-3)₂ y C(=O)NH(alquilo C1-3) hetCyc²;

Ar³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre F, Cl, Br y alquilo (C1-6);

HetAr³ es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo;

- 5 HetAr⁶ es un anillo heteroaromático bicíclico de 9-10 miembros que tiene 2-3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre N, S y O (a condición de que el anillo no contenga un enlace O-O) que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, Cl, CF₃, CN, OH, -O-(alquilo C1-6), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo C1-6) y C(=O)NH(alquilo C1-3)N(alquilo C1-3)₂;

R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo (C1-6), alquilo (C1-6)OH o CF₃; y

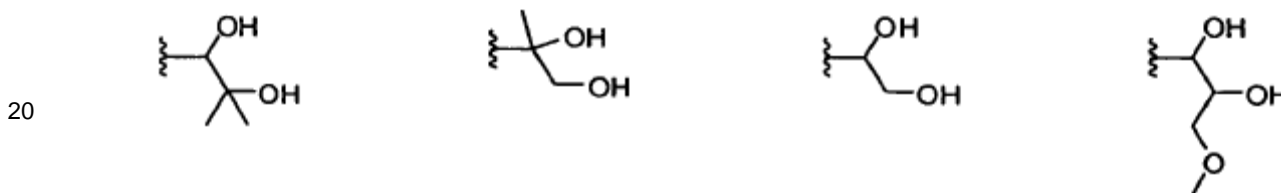
- 10 HetCyc¹ y hetCyc² son independientemente un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de entre N y O.

Realización 3. Un compuesto según la realización 1, en el que R¹³ es un polihidroxi-alquilo (C2-6).

Realización 4. Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-3, en el que R¹³ es un alquilo (C2-6) sustituido con dos grupos hidroxilo.

- 15 Realización 5. Un compuesto según la realización 1, en el que R¹³ es 1,2-dihidroxi(alquilo C2-6) o metoxi(polihidroxi alquilo (C3-6)).

Realización 6. Un compuesto según la realización 5, en el que R¹³ se selecciona de entre:



Realización 7. Un compuesto según la realización 1, en el que R¹³ es un polihidroxi-cicloalquilo (C5-6).

- 25 Realización 8. Un compuesto según la realización 1 ó 2, en el que R¹³ es un cicloalquilo (C5-6) sustituido con dos grupos hidroxilo.

Realización 9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R² es un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, CF₃, OH, CN, SO₂Me, C(=O)NH(alquilo C1-3)N(alquilo C1-3)₂ y C(=O)NH(alquilo C1-3)hetCyc¹.

- 30 Realización 10. Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-8, en el que R² es hetAr¹ que no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre (alquilo C1-6), Cl, CF₃ y (alquilo C1-6).

Realización 11. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que en el que R² es piridilo o pirazol sustituido opcionalmente con (alquilo C1-6).

Realización 12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R² es herAr².

- 35 Realización 13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R² es herAr³.

Realización 14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que R³ es SR⁶.

Realización 15. Un compuesto según la realización 14, en el que R⁶ es Ar² no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, Cl, CF₃, CN, OH, O-(alquilo C1-6), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo C1-6), C(=O)NH(alquilo C1-3)N(alquilo C1-3)₂ y C(=O)NH(alquilo C1-3)hetCyc².

- 40 Realización 16. Un compuesto según la realización 14, en el que R⁶ es hetAr⁴ no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, Cl, CF₃, CN, OH, O-(alquilo C1-6), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo C1-6), C(=O)NH(alquilo C1-3)N(alquilo C1-3)₂ y C(=O)NH(alquilo C1-3)hetCyc².

Realización 17. Un compuesto según la realización 14, en el que R⁶ es -(alquilo C1-6)OH, polihidroxi(alquilo C1-6) o

cicloalquilo (C5-6) sustituido con 1-4 OH.

Realización 18. Un compuesto según la realización 14, en el que R^6 es $CH(R^9)-Ar^3$.

Realización 19. Un compuesto según la realización 14, en el que R^6 es $CH(R^{10})-hetAr^5$.

Realización 20. Un compuesto según la realización 14, en el que R^6 es $hetAr^6$.

5 Realización 21. Un compuesto según la realización 1, en el que R^3 es SR^6 y R^6 es (alcoxi C1-3)(alquilo C1-6), ciclopropil(alquilo C1-6) o piridilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos selecciones independientemente de entre (alquilo C1-6).

Realización 22. Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-13, en el que R^3 es arilo.

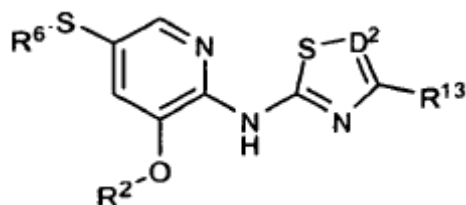
Realización 23. Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-13, en el que R^3 es $hetAr^3$.

10 Realización 24. Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-13, en el que R^3 se selecciona de entre Cl, Br o CF_3 .

Realización 25. Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-13, en el que R^3 es OR^6 .

Realización 25. Un compuesto según la realización 1, que tiene la Fórmula

15



20

en la que:

R^{13} es 1,2-dihidroxietilo;

D^2 es N o CH;

R^2 es fenilo, piridilo o pirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C1-6); y

25

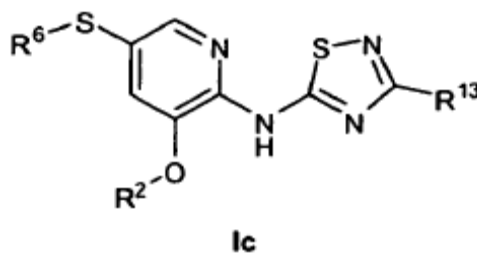
R^6 es fenilo, piridilo o (alquilo C1-6)OH, en el que dicho fenilo y piridilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo (C1-6).

Realización 27. Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-26, en el que D^2 es N.

Realización 28. Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-26, en el que D^2 es CH.

Realización 29. Un compuesto según la realización 1, que tiene la Fórmula Ic

30



35

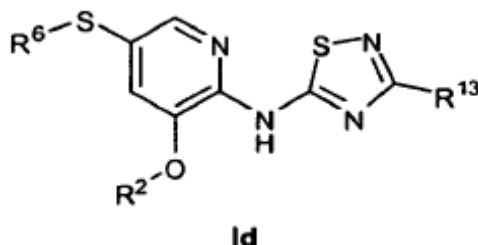
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^{13} es dihidroxi alquilo (C2-6) o metoxi(dihidroxi alquilo (C3-6));

R^2 es un anillo piridilo o pirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6); y

R^6 es (alcoxi C1-3)(alquilo C1-6), ciclopropil(alquilo C1-6) o piridilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre (alquilo C1-6).

5 Realización 30. Un compuesto según la realización 1, que tiene la Fórmula **Id**



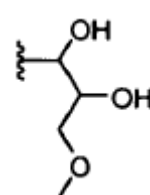
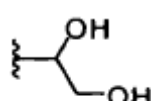
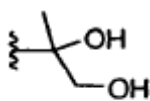
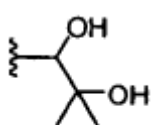
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R^{13} es un 1,2-dihidroxi alquilo (C2-6) o un metoxi(1,2-dihidroxi alquilo (C3-6));

R^2 es pirid-3-ilo, pirazol-4-ilo o pirazol-5-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6); y

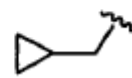
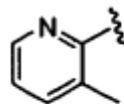
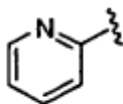
R^6 es metoxi(alquilo C2-3), ciclopropilmetilo o piridil-2-ilo opcionalmente sustituido con (alquilo C1-6).

Realización 31. Un compuesto según la realización 29 ó 30, en el que R^{13} es seleccionado de entre las estructuras:



Realización 32. Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 29 a 31, en el que R^2 es pirid-3-ilo, pirazol-4-ilo o pirazol-5-ilo sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre metilo y etilo.

Realización 33. Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 29-32, en el que R^6 es seleccionado de entre las estructuras:



Realización 34. Un compuesto según la realización 1, seleccionado de entre:

(S)-1-(5-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;

(S)-1-(5-(3-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;

(S)-1-(5-(3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;

(S)-1-(5-(5-(3-metilpiridin-2-iltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;

(S)-1-(5-(3-(2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;
 (S)-2-metil-1-(5-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)propano-1,2-diol;
 (S)-1-(5-(5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;
 (R)-1-(5-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;
 5 (S)-2-(5-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)propano-1,2-diol;
 (R)-2-(5-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)propano-1,2-diol; y
 sus sales farmacéuticamente aceptables.

Realización 35. Un compuesto de la realización 1, seleccionado de entre:

(S)-1-(5-(5-(ciclopropilmetiltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;
 10 (S)-1-(5-(5-(3-metoxipropiltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;
 (S)-5-(3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;
 (S)-1-(5-(3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-metilpropano-1,2-diol;
 (S)-1-(5-(5-(2-metoxietiltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;
 (1S,2S)-1-(5-(3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)-3-metoxipropano-1,2-diol;
 15 (S)-2-metil-1-(5-(5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)propano-1,2-diol;
 (S)-1-(5-(5-(2-metoxietiltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol; y
 sus sales farmacéuticamente aceptables.

Realización 36. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula I tal como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones 1 a 35, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

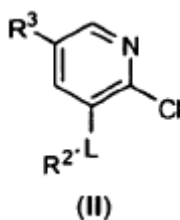
Realización 37. Un compuesto de Fórmula I según una cualquiera de las realizaciones 1 a 35, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

Realización 38. El uso de un compuesto de Fórmula I según una cualquiera de las realizaciones 1 a 35, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por niveles deficientes de actividad glucoquinasa o que pueden ser tratados mediante la activación de la glucoquinasa.

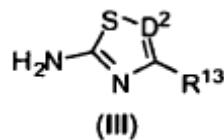
Realización 39. Un procedimiento para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por niveles deficientes de actividad glucoquinasa o que pueden ser tratados mediante la activación de la glucoquinasa, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I tal como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones 1 a 35, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 40. Un procedimiento para preparar un compuesto de la realización 1 o una sal del mismo, que comprende:

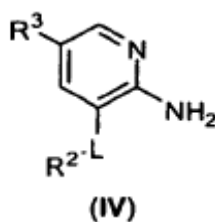
(a) hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula (II)



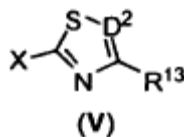
con un compuesto de la fórmula (III)



- 5 en presencia de un catalizador básico o catalizador metálico; o
(b) hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula (IV)

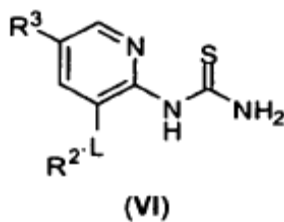


con un compuesto de la fórmula (V)



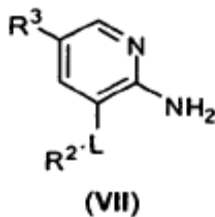
en la que X es un átomo o grupo saliente en presencia de un catalizador básico o un catalizador metálico; o

(c) para un compuesto de Fórmula I en la que D² es CH, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la Fórmula (VI)

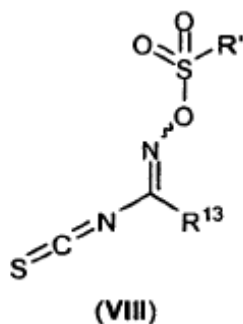


con un compuesto de la Fórmula R¹³COCH₂X, en la que X es un grupo o un átomo saliente en presencia de una base, o

(d) para un compuesto de Fórmula I en la que D² es N, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula (VII)

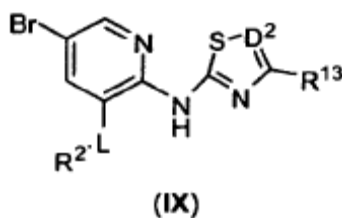


con un compuesto que tiene la fórmula (VIII)



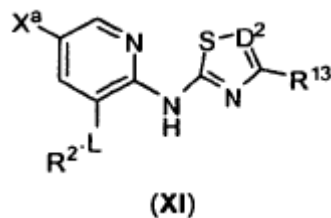
en la que R' es alquilo C₁-C₆ o arilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, en presencia de una base, o

(e) para los compuestos de Fórmula I en la que R³ es SR⁶, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (IX)



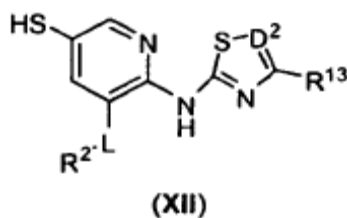
con un compuesto que tiene la fórmula R⁶SH en presencia de una base adecuada, o

(f) hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XI)



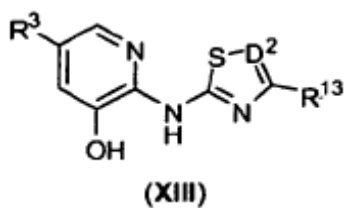
en la que X^a es un átomo o grupo saliente, con un compuesto que tiene la fórmula R³-X^b en la que X^b es un átomo o un grupo saliente, en presencia de una base adecuada, o

(g) para los compuestos de Fórmula I en la que R³ es SR⁶, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XII)



con un compuesto que tiene la fórmula R⁶-X^c en la que X^c es un átomo o un grupo saliente en presencia de una base adecuada, o

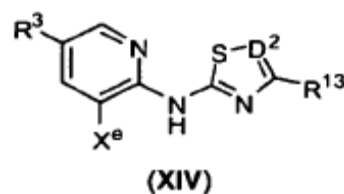
(h) para los compuestos de Fórmula I en la que L es O, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XIII)



5

con un compuesto que tiene la fórmula R^2-X^d , en el que X^d es un átomo o un grupo saliente en presencia de una base o en presencia de un catalizador de cobre o paladio, o

(i) hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XIV)

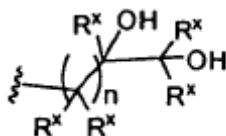


10

en la que X^e es un átomo o un grupo saliente, con un compuesto que tiene la fórmula R^2LH en la que L es O o S, en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada, o

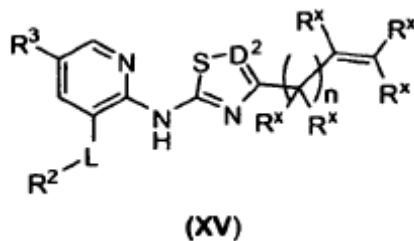
15

(j) para un compuesto de Fórmula I en la que R^{13} tiene la fórmula



20

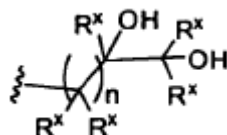
en la que cada R^x se selecciona independientemente de entre hidrógeno y un grupo (alquilo C1-2) y n es 0-2, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XV)



25

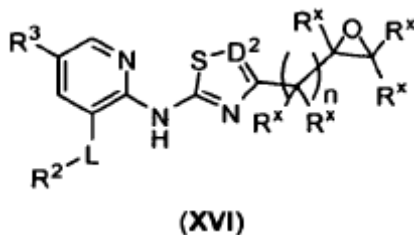
con un agente oxidante, o

(k) para un compuesto de Fórmula I en la que R^{13} tiene la fórmula

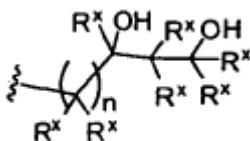


30

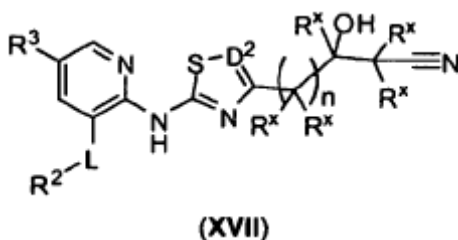
hidrolizar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XVI)



en la que cada R^x se selecciona independientemente de entre hidrógeno y un grupo (alquilo C1-2) y n es 0-2; o
(1) para un compuesto de Fórmula I en la que R^{13} tiene la fórmula

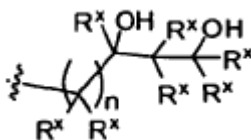


en la que cada R^x se selecciona independientemente de entre hidrógeno y un grupo (alquilo C1-2) y n es 0-2, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XVII)

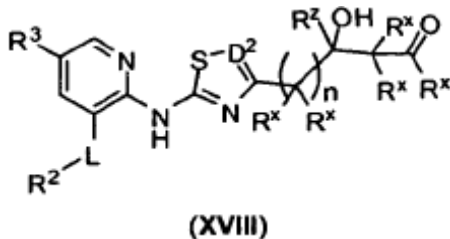


con dos equivalentes de un reactivo de hidruro metálico o un reactivo organometálico que tiene la fórmula R^xM o $(R^x)_2M$ en la que cada R^x se selecciona independientemente de entre hidrógeno y un grupo (alquilo C1-2) y M es un anión de metal, o

(m) para un compuesto de la Fórmula I en la que R^{13} tiene la fórmula

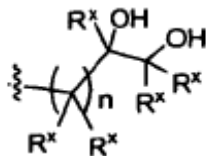


en la que cada R^x se selecciona independientemente de entre hidrógeno y un grupo (alquilo C1-2) y n es 0-2, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XVIII)



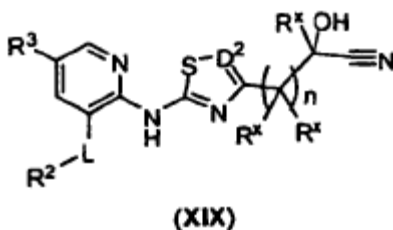
con un reactivo de hidruro metálico o un reactivo organometálico que tiene la fórmula R^xM o $(R^x)_2M$ en la que cada R^x se selecciona independientemente de entre hidrógeno y un grupo (alquilo C1-2) y M es un anión de metal, o

(n) para un compuesto de Fórmula I en la que R^{13} tiene la fórmula



5

en la que cada R^x se selecciona independientemente de entre hidrógeno y un grupo (alquilo C1-2) y n es 0-2, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XIX)

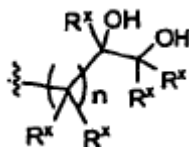


10

con dos equivalentes de un reactivo de hidruro metálico o un reactivo organometálico que tiene la fórmula R^xM o $(R^x)_2M$ en la que cada R^x se selecciona independientemente de entre hidrógeno y un grupo (alquilo C1-2) y M es un anión de metal, o

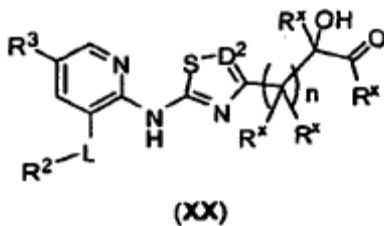
15

(o) para un compuesto de Fórmula I en la que R^{13} tiene la fórmula



20

en la que cada R^x se selecciona independientemente de entre hidrógeno y un grupo (alquilo C1-2) y n es 0-2, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XX)



25

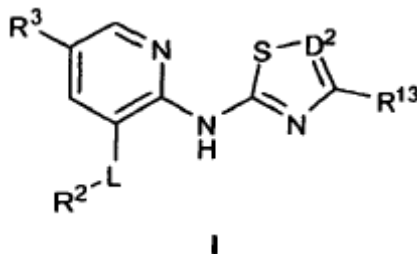
con un reactivo de hidruro metálico o un reactivo organometálico que tiene la fórmula R^xM o $(R^x)_2M$ en la que cada R^x se selecciona independientemente de entre hidrógeno y un grupo (alquilo C1-2) y M es un anión de metal; y

30

eliminar cualquier grupo o grupos protectores y, si se desea, formando una sal.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general I



o una sal del mismo, en la que:

R¹³ es un polihidroxi-alquilo (C2-6), metoxi(polihidroxi-alquilo (C3-6)) o polihidroxi-cicloalquilo (C5-6);

L es O o S;

D² es N o CH;

R² es Ar¹, hetAr¹, hetAr² o hetAr³;

Ar¹ es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, CF₃, OH, CN, SO₂Me, C(=O)NH(alquilo C1-3)N(alquilo)₂ y C(=O)NH(alquilo C1-3)hetCyc¹;

HetAr¹ es un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo y opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre (alquilo C1-6), Cl, CF₃ y (alquilo C1-6)OH;

HetAr² es un sistema anillo heteroarilo bicíclico parcialmente insaturado 5,6 o 6,6 que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo;

HetAr³ es un anillo heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo;

R³ es Cl, Br, CF₃, arilo, hetAr^a, SR⁶ u OR⁶;

HetAr^a es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo;

R⁶ es Ar², hetAr⁴, (alquilo C1-6), -(alquilo C1-6)OH, polihidroxi(alquilo C1-6), -CH(R⁹)-Ar³, -CH(R¹⁰)-hetAr⁵, hetAr⁶, cicloalquilo (C5-6) sustituido con 1 a 4 OH, (alcoxi C1-3)(alquilo C1-6) o ciclopropil(alquilo C1-6);

Ar² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, Cl, CF₃, CN, OH, O-(alquilo C1-6), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo C1-6), C(=O)NH(alquilo C1-3)N(alquilo C1-3)₂ y C(=O)NH(alquilo C1-3) hetCyc²;

HetAr⁴ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno y opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, Cl, CF₃, CN, OH, O-(alquilo C1-6), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo C1-6), C(=O)NH(alquilo C1-3)N(alquilo C1-3)₂ y C(=O)NH(alquilo C1-3)hetCyc²;

Ar³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre F, Cl, Br y alquilo (C1-6);

HetAr⁵ es un heteroarilo de 5-6-miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo;

HetAr⁶ es un anillo heteroaromático bicíclico de 9-10 miembros que tiene 2-3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre N, S y O (a condición de que el anillo no contenga un enlace O-O) que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, Cl, CF₃, CN, OH, -O-(alquilo C1-6), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo C1-6) y C(=O)NH(alquilo C1-3)N(alquilo C1-3)₂;

R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo (C1-6), alquilo (C1-6)OH o CF_3 ; y

HetCyc¹ y hetCyc² son independientemente un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de entre N y O

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

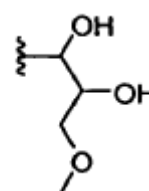
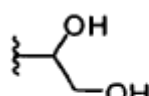
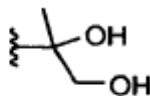
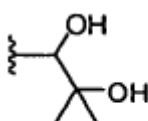
5 R^{13} es un polihidroxi-alquilo (C2-6) o polihidroxi-cicloalquilo (C5-6), y

R^6 es Ar^2 , hetAr⁴, (alquilo C1-6), -(alquilo C1-6)OH, polihidroxi(alquilo C1-6), -CH(R^9)- Ar^3 , -CH(R^{10})-hetAr⁵, hetAr⁶ o cicloalquilo (C5-6) sustituido con 1-4 OH.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{13} es 1,2-dihidroxi-(alquilo C2-6) o metoxi(polihidroxi alquilo (C3-6)).

4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que R^{13} se selecciona de entre:

10



15

5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^3 es SR^6 y R^6 es (alcoxi C1-3) (alquilo C1-6), ciclopropil alquilo C1-6) o piridilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre (alquilo C1-6).

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R^2 es hetAr¹ que está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre (alquilo C1-6), Cl, CF_3 y (alquilo C1-6)OH.

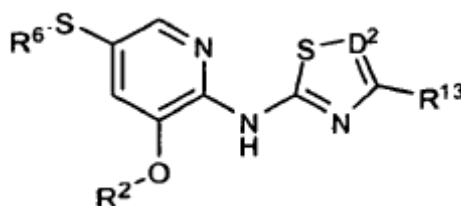
20

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 6, en el que R^3 es SR^6 .

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 6, en el que R^3 es SR^6 en el que R^6 es hetAr⁴ no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6), F, Br, Cl, CF_3 , CN, OH, O-(alquilo C1-6), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo C1-6), C(=O)NH(alquilo C1-3)N(alquilo C1-3)₂ y C(=O)NH(alquilo C1-3)hetCyc².

25

9. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula



30

en la que:

R^{13} es 1,2-dihidroxietilo;

D^2 es N o CH;

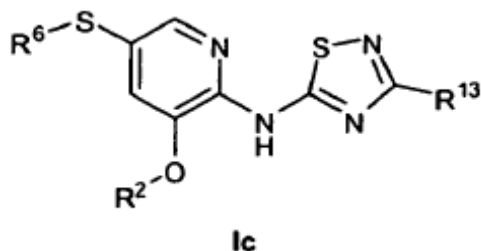
35

R^2 es fenilo, piridilo o pirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (C1-6); y

R^6 es fenilo, piridilo o (alquilo C1-6)OH, en el que dicho fenilo y piridilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo (C1-6).

10. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la Fórmula Ic

40



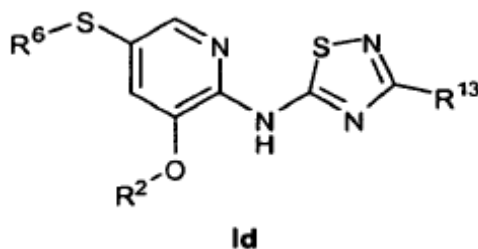
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^{13} es dihidroxi alquilo (C2-6) o metoxi(dihidroxi alquilo (C3-6));

R^2 es un anillo piridilo o pirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6); y

R^6 es (alcoxi C1-3)(alquilo C1-6), ciclopropil(alquilo C1-6) o piridilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre (alquilo C1-6).

11. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la Fórmula Id:



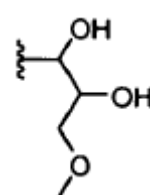
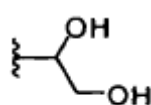
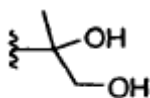
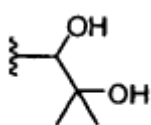
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^{13} es un 1,2-dihidroxi alquilo (C2-6) o un metoxi(1,2-dihidroxi alquilo (C3-6));

R^2 es pirid-3-ilo, pirazol-4-ilo o pirazol-5-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo (C1-6); y

R^6 es metoxi(alquilo C2-3), ciclopropilmetilo o piridil-2-ilo opcionalmente sustituido con (alquilo C1-6).

12. Compuesto según la reivindicación 10 ú 11, en el que R^{13} es seleccionado de entre las estructuras:



13. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste en:

(S)-1-(5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;

(S)-1-(5-(5-trifluorometil-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;

(S)-1-(5-(5-feniltio-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il) etano-1,2-diol;

(S)-1-(5-(5-feniltio-3-(piridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etano-1,2-diol;

(S)-1-(5-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;

(S)-1-(5-(5-(2-hidroxietiltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;

(S)-1-(5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il) etano-1,2-diol;

(R)-1-(2-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)etano-1,2-diol;

(S)-1-(2-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)etano-1,2-diol;

(R)-1-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-etano-1,2-diol;

5 (1S)-1-(5-(5-bromo-3-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;

(S)-1-(5-(5-bromo-3-(1-(2-idroxietyl)-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;

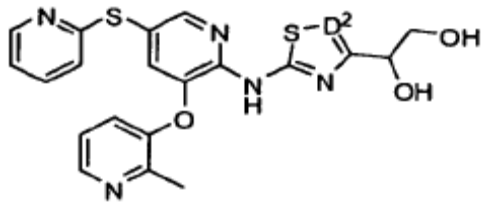
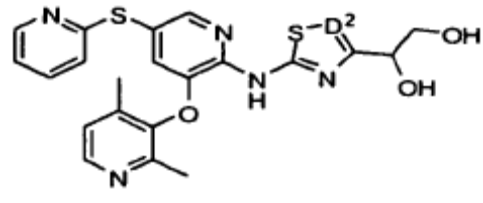
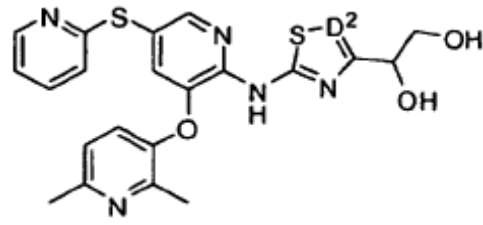
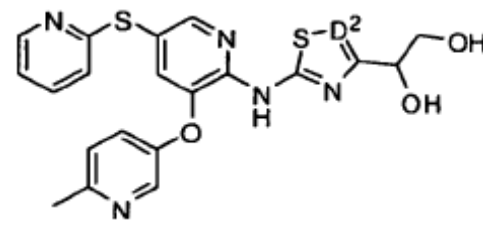
(R)-1-(2-(5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-etano-1,2-diol;

(S)-1-(5-(5-(2-idroxietyltiltio)-3-(piridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;

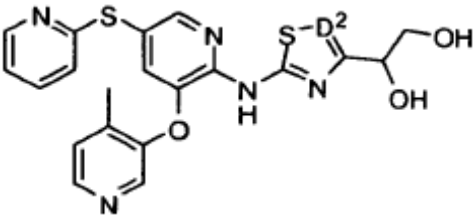
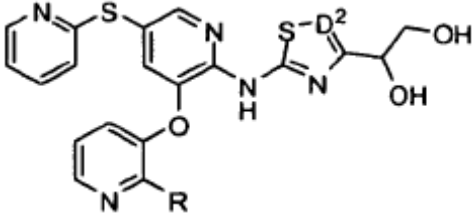
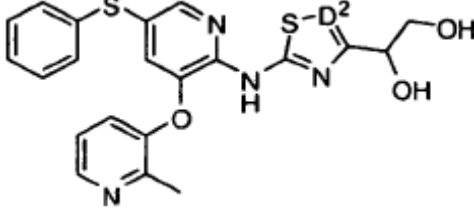
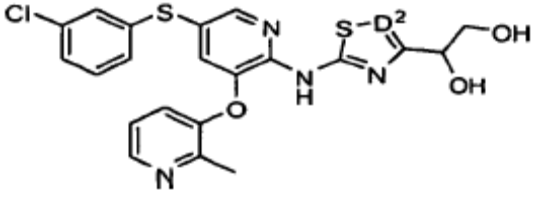
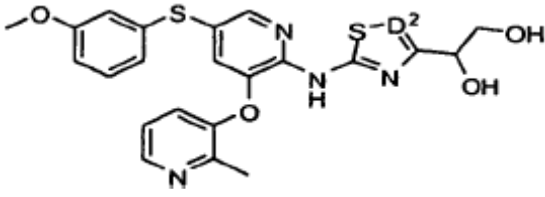
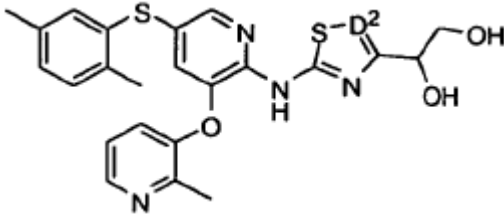
(S)-1-(5-(5-bromo-3-(1-metil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;

10 (S)-1-(5-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-iloxi)-5-(2-metilpiridin-3-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;

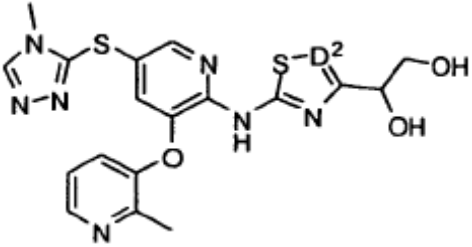
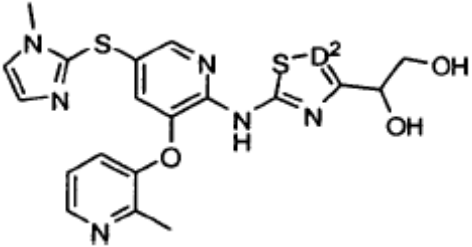
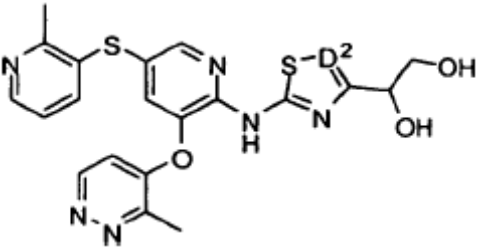
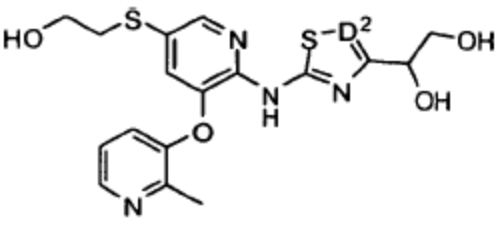
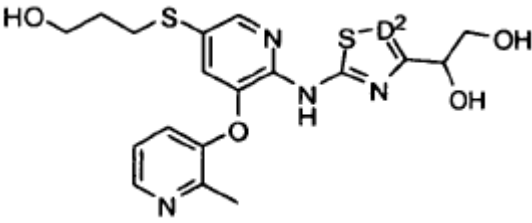
(S)-1-(5-(5-(2-metilpiridin-3-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;

	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N

(Cont.)

	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D_2 = CH$ R = Et, iPr, CH_2OH , CH_2CH_2OH or CF_3
	$D_2 = N$ R = Et, iPr, CH_2OH , CH_2CH_2OH or CF_3
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$

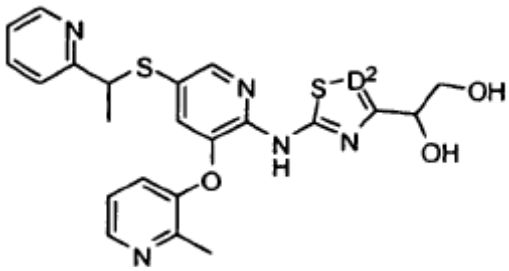
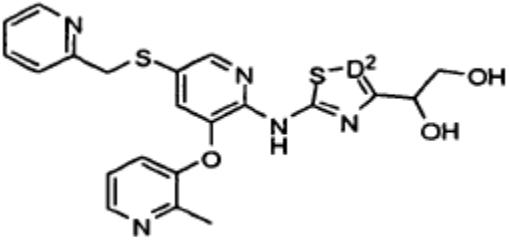
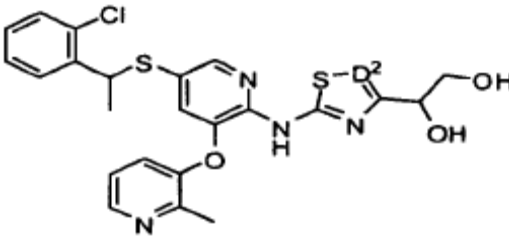
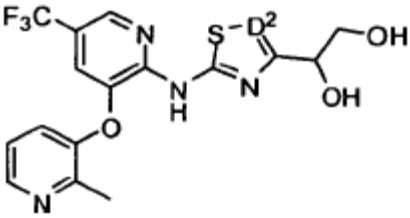
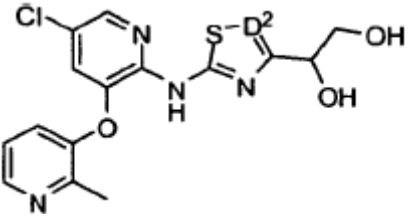
(Cont.)

	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N

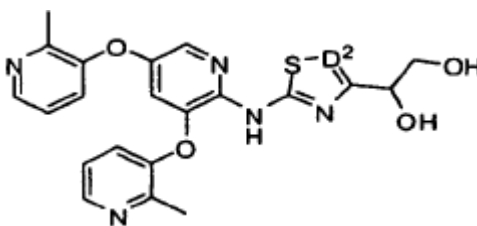
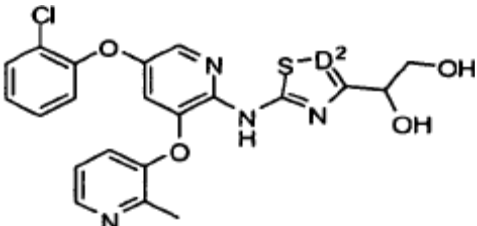
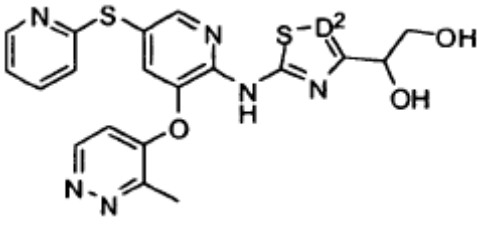
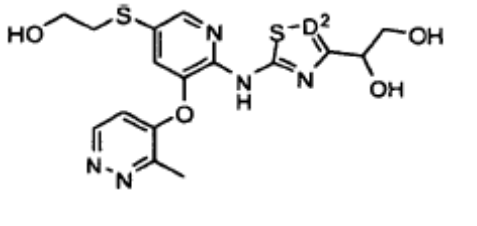
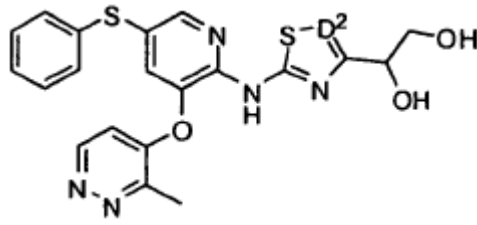
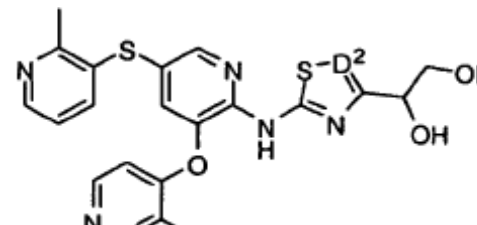
(Cont.)

	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$

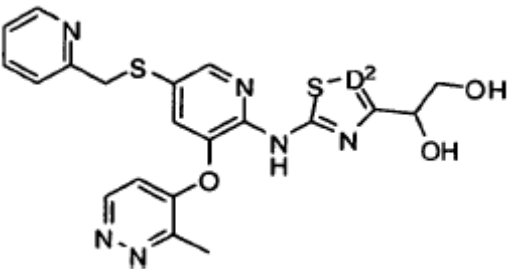
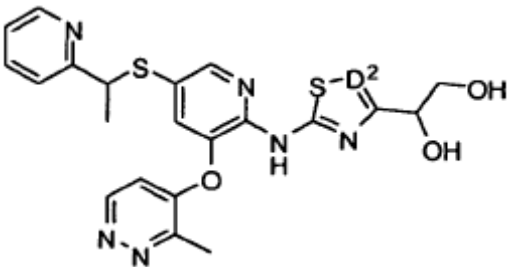
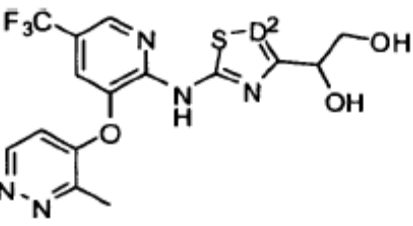
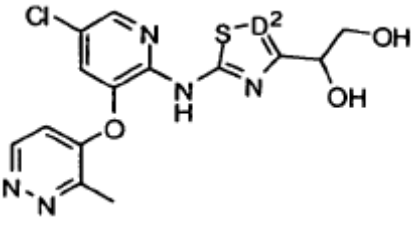
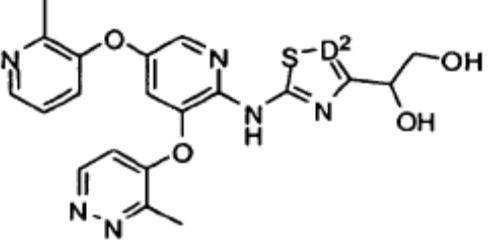
(Cont.)

	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N

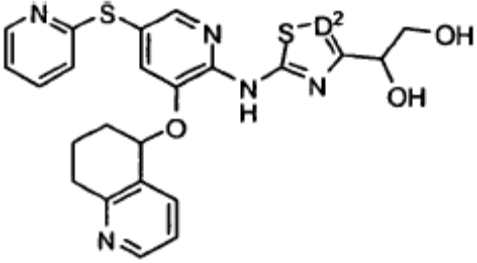
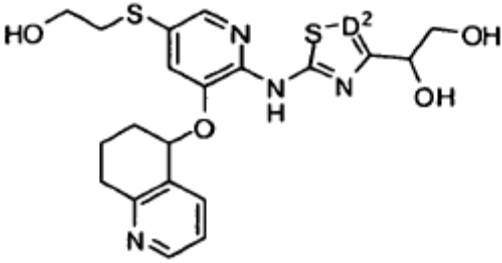
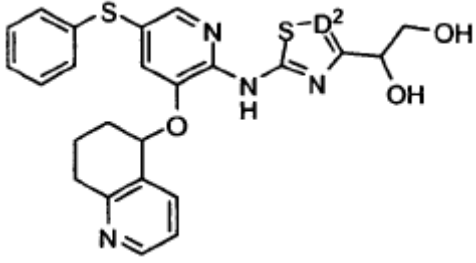
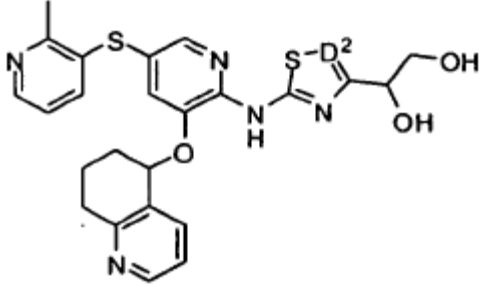
(Cont.)

	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N

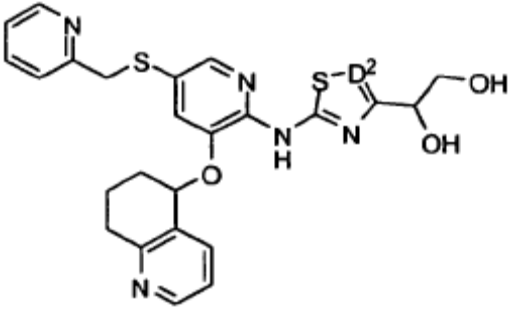
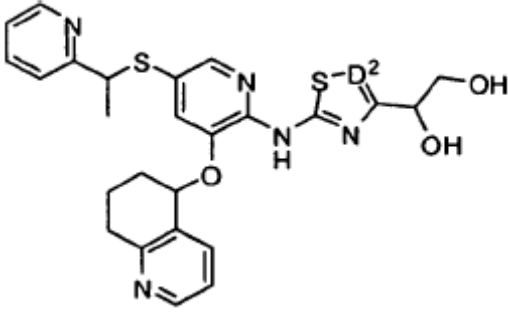
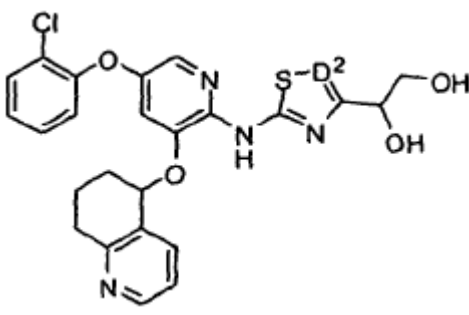
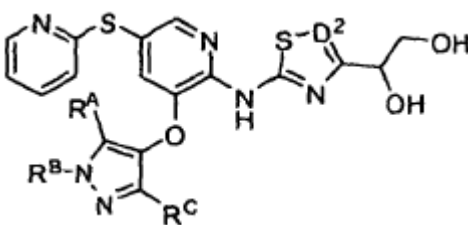
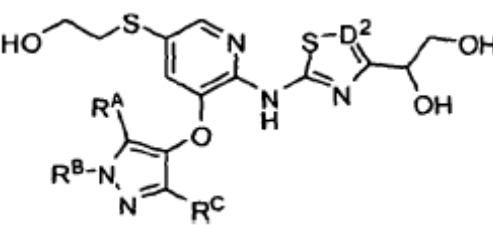
(Cont.)

	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N

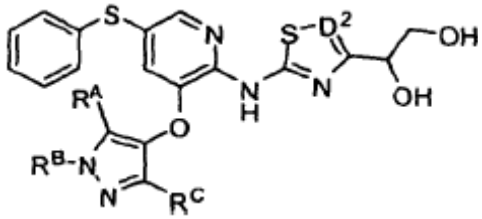
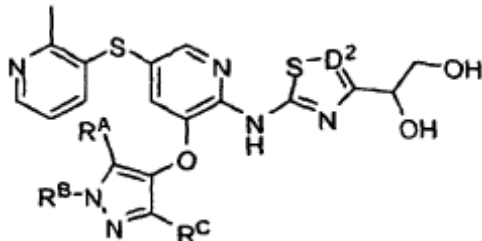
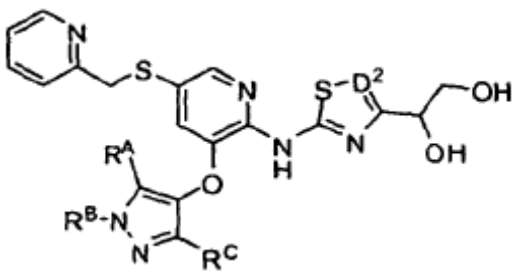
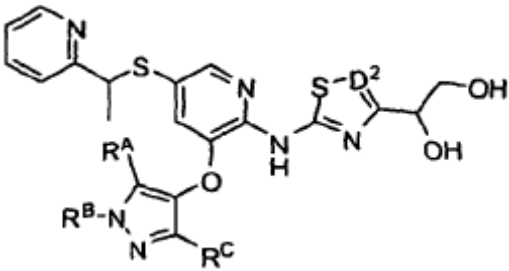
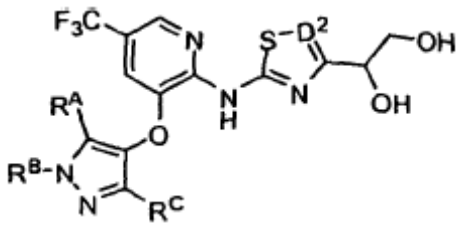
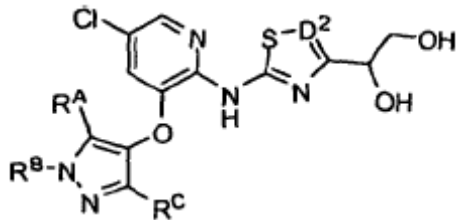
(Cont.)

	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N

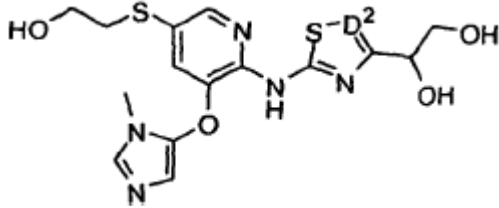
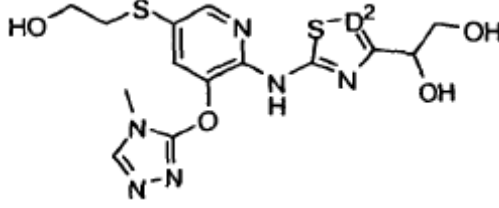
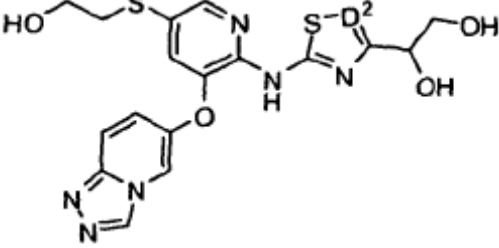
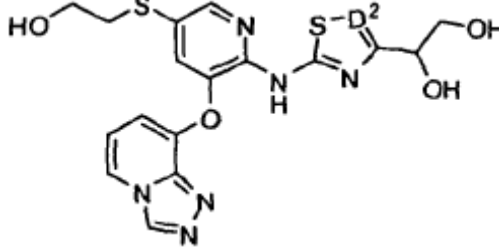
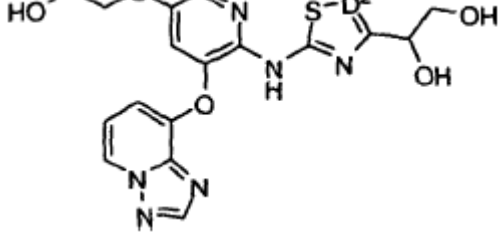
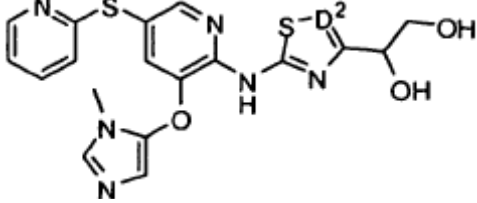
(Cont.)

	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH}$ R^A, R^B, R^C son indipendentemente H o Me
	$D^2 = \text{N}$ R^A, R^B, R^C son indipendentemente H o Me
	$D^2 = \text{CH}$ R^A, R^B, R^C son indipendentemente H o Me
	$D^2 = \text{N}$ R^A, R^B, R^C son indipendentemente H o Me

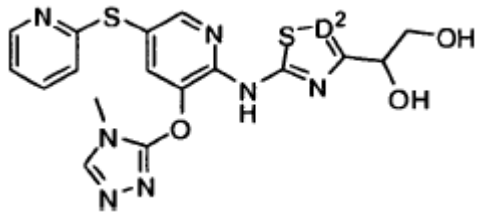
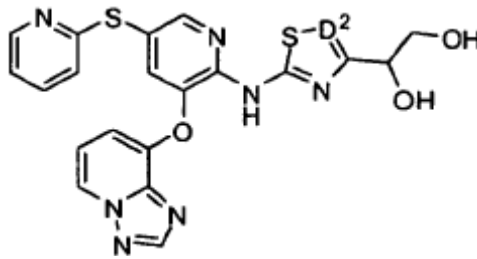
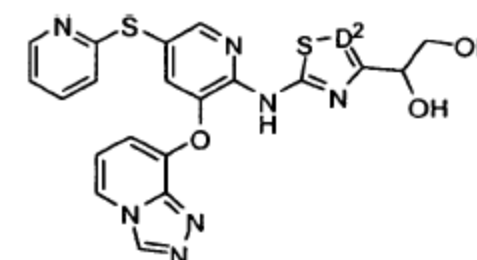
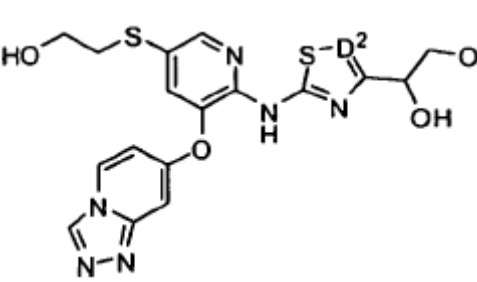
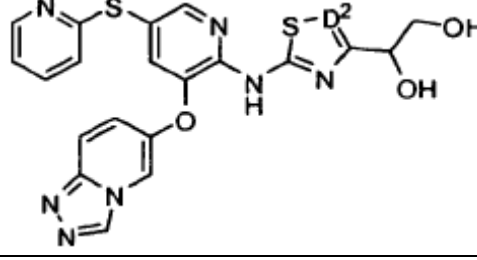
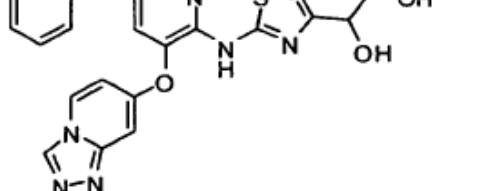
(Cont.)

	$D^2 = \text{CH } R^A, R^B, R^C \text{ son indipendentemente H o Me}$
	$D^2 = \text{N } R^A, R^B, R^C \text{ son indipendentemente H o Me}$
	$D^2 = \text{CH } R^A, R^B, R^C \text{ son indipendentemente H o Me}$
	$D^2 = \text{N } R^A, R^B, R^C \text{ son indipendentemente H o Me}$
	$D^2 = \text{CH } R^A, R^B, R^C \text{ son indipendentemente H o Me}$
	$D^2 = \text{N } R^A, R^B, R^C \text{ son indipendentemente H o Me}$
	$D^2 = \text{CH } R^A, R^B, R^C \text{ son indipendentemente H o Me}$
	$D^2 = \text{N } R^A, R^B, R^C \text{ son indipendentemente H o Me}$
	$D^2 = \text{CH } R^A, R^B, R^C \text{ son indipendentemente H o Me}$
	$D^2 = \text{N } R^A, R^B, R^C \text{ son indipendentemente H o Me}$
	$D^2 = \text{CH } R^A, R^B, R^C \text{ son indipendentemente H o Me}$
	$D^2 = \text{N } R^A, R^B, R^C \text{ son indipendentemente H o Me}$

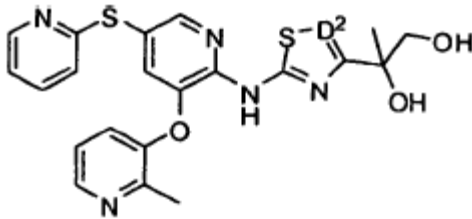
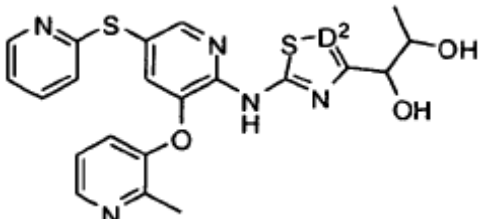
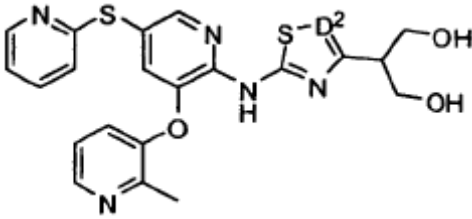
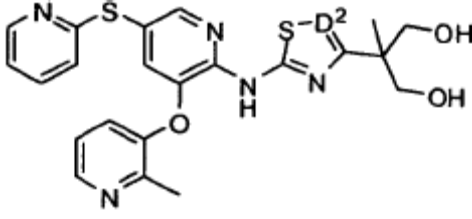
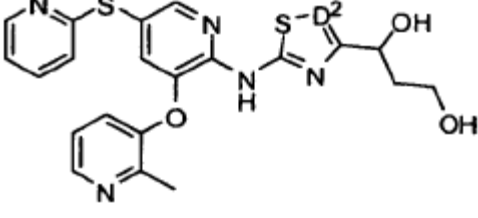
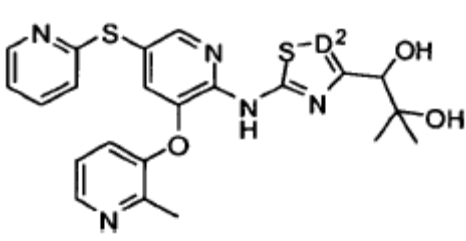
(Cont.)

	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N

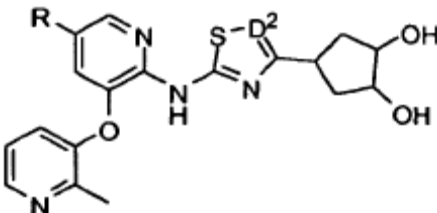
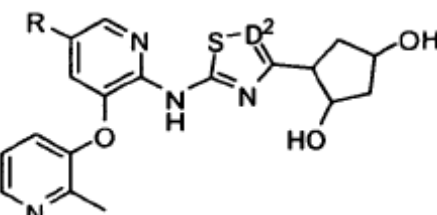
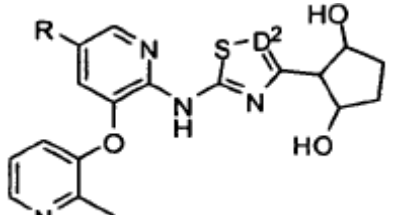
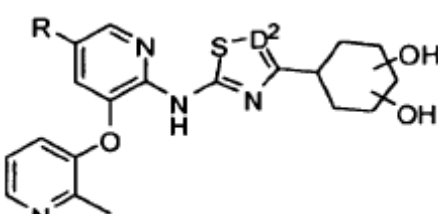
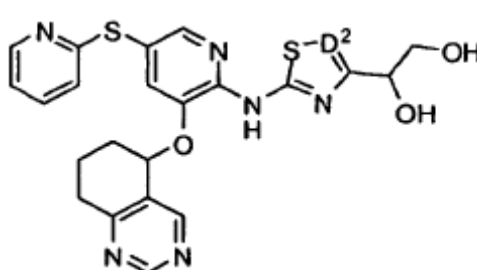
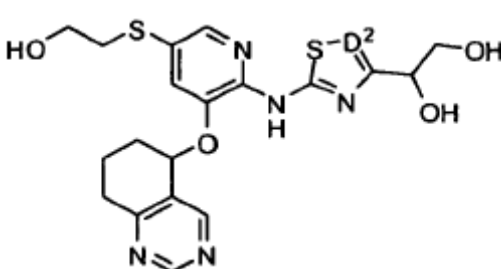
(Cont.)

	D² = CH
	D² = N
	D² = CH
	D² = N
	D² = CH
	D² = N
	D² = CH
	D² = N
	D² = CH
	D² = N
	D² = CH
	D² = N

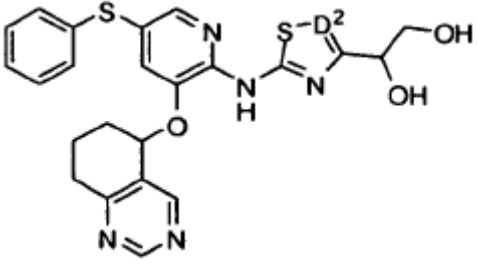
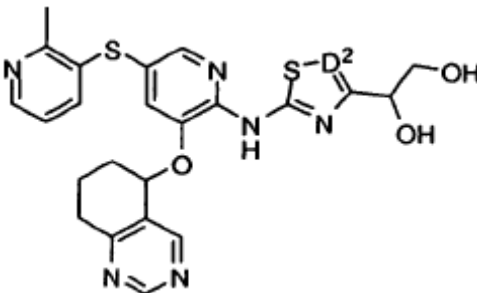
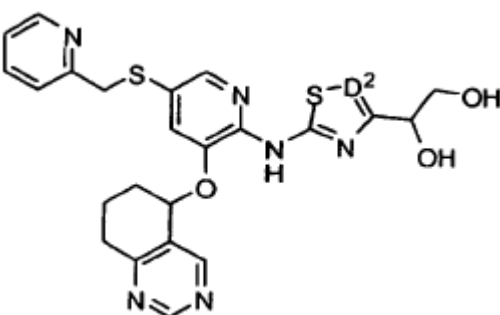
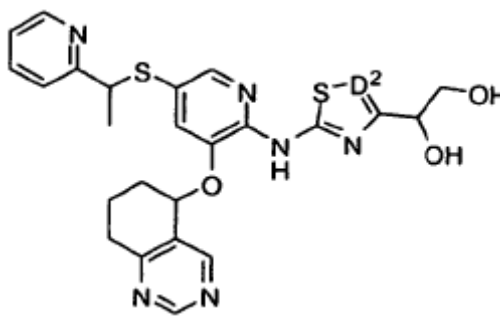
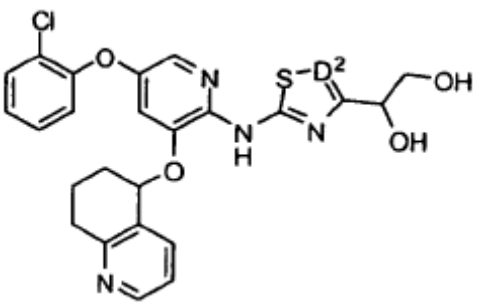
(Cont.)

	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$

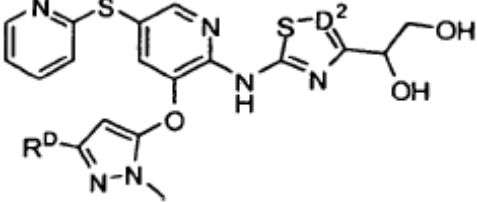
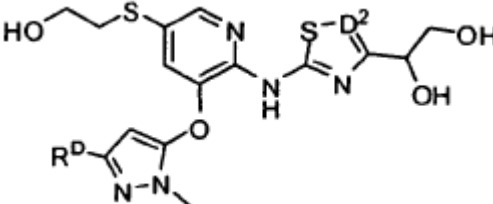
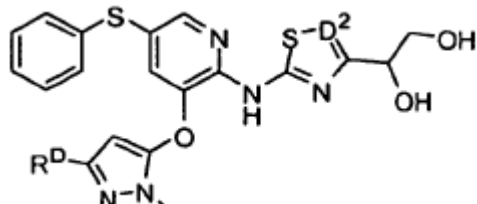
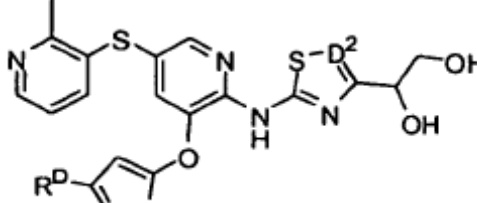
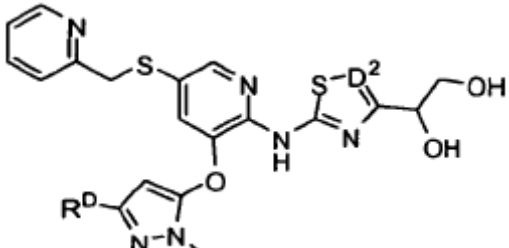
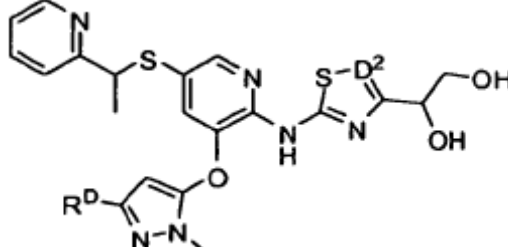
(Cont.)

	$D^2 = \text{CH}$ R = S-pirid-2-ilo, CF_3 , S-2-metilpirid-3-ilo
	$D^2 = \text{N}$ R = S-pirid-2-ilo, CF_3 , S-2-metilpirid-3-ilo
	$D^2 = \text{CH}$ R = S-pirid-2-ilo, CF_3 , S-2-metilpirid-3-ilo
	$D^2 = \text{N}$ R = S-pirid-2-ilo, CF_3 , S-2-metilpirid-3-ilo
	$D^2 = \text{CH}$ R = S-pirid-2-ilo, CF_3 , S-2-metilpirid-3-ilo
	$D^2 = \text{N}$ R = S-pirid-2-ilo, CF_3 , S-2-metilpirid-3-ilo
	$D^2 = \text{CH}$ R = S-pirid-2-ilo, CF_3 , S-2-metilpirid-3-ilo
	$D^2 = \text{N}$ R = S-pirid-2-ilo, CF_3 , S-2-metilpirid-3-ilo
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$
	$D^2 = \text{CH}$
	$D^2 = \text{N}$

(Cont.)

	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N

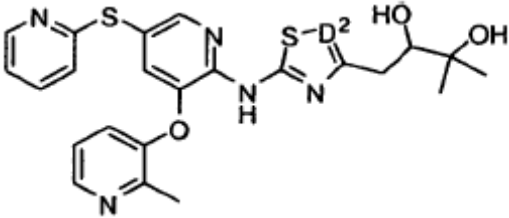
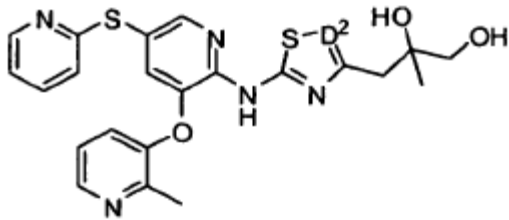
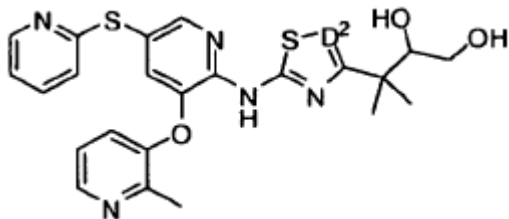
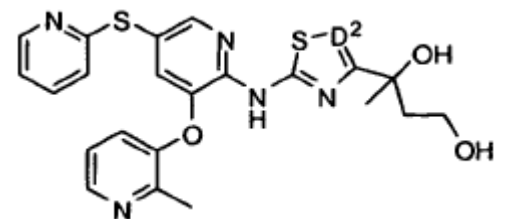
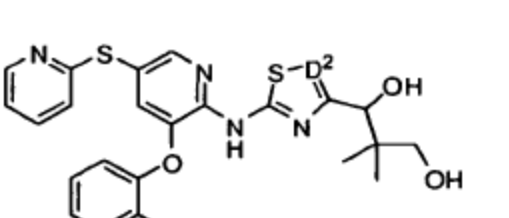
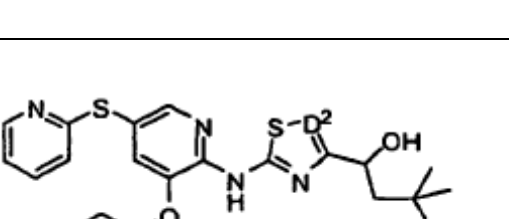
(Cont.)

	$D^2 = \text{CH } R^D = \text{H, Me o CF}_3$
	$D^2 = \text{N } R^D = \text{H, Me o CF}_3$
	$D^2 = \text{CH } R^D \text{ es H, CF}_3 \text{ o (alquilo C1-6)}$
	$D^2 = \text{N } R^D \text{ es H, CF}_3 \text{ o (alquilo C1-6)}$
	$D^2 = \text{CH } R^D \text{ es H, CF}_3 \text{ o (alquilo C1-6)}$
	$D^2 = \text{N } R^D \text{ es H, CF}_3 \text{ o (alquilo C1-6)}$
	$D^2 = \text{CH } R^D \text{ es H, CF}_3 \text{ o (alquilo C1-6)}$
	$D^2 = \text{N } R^D \text{ es H, CF}_3 \text{ o (alquilo C1-6)}$
	$D^2 = \text{CH } R^D \text{ es H, CF}_3 \text{ o (alquilo C1-6)}$
	$D^2 = \text{N } R^D \text{ es H, CF}_3 \text{ o (alquilo C1-6)}$
	$D^2 = \text{CH } R^D \text{ es H, CF}_3 \text{ o (alquilo C1-6)}$
	$D^2 = \text{N } R^D \text{ es H, CF}_3 \text{ o (alquilo C1-6)}$

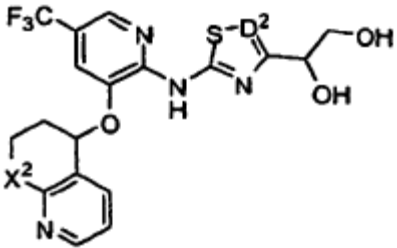
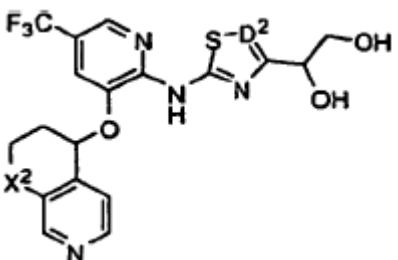
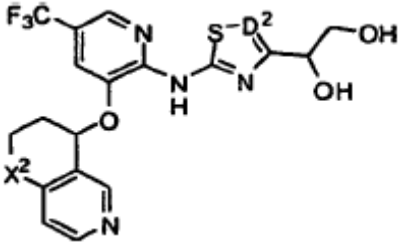
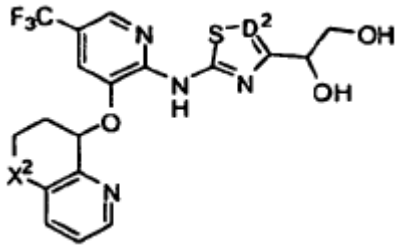
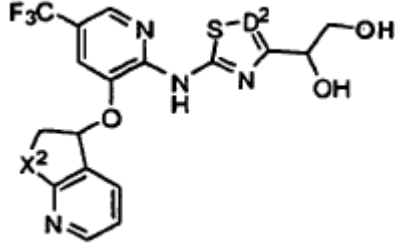
(Cont.)

	$D^2 = CH$ R^D es H, CF_3 o (alquilo C1-6)
	$D^2 = N$ R^D es H, CF_3 o (alquilo C1-6)
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$

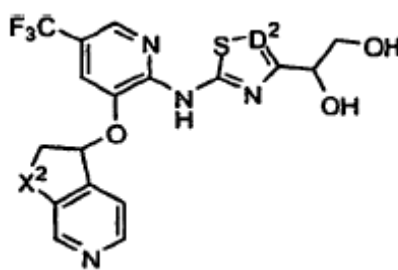
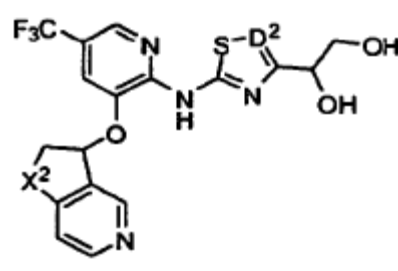
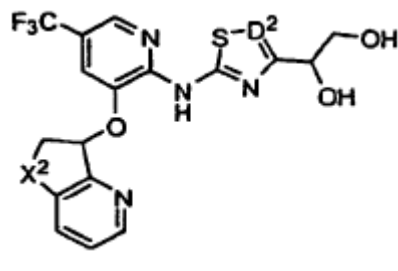
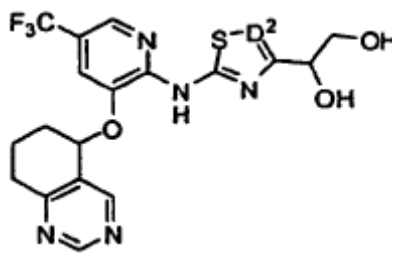
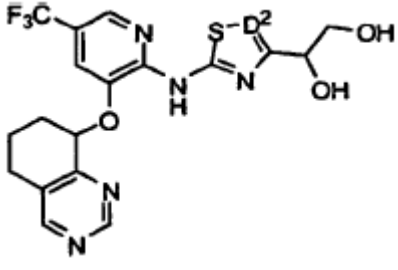
(Cont.)

	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N
	D ² = CH
	D ² = N

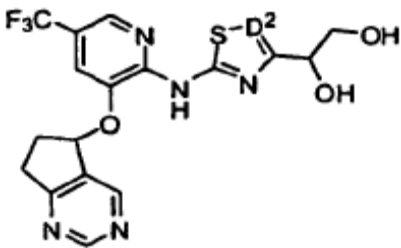
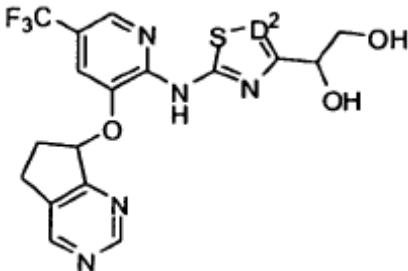
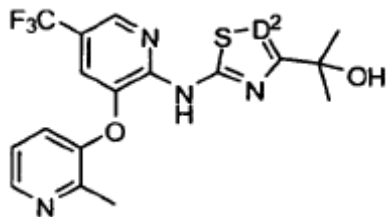
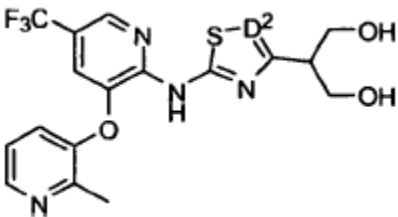
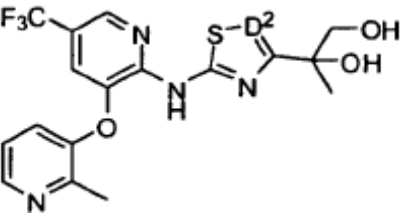
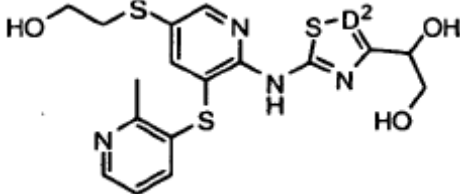
(Cont.)

	$D^2 = CH\ X^{2*} = CH_2$
	$D^2 = CH_2\ X^{2*} = O$
	$D_2 = N\ X^{2*} = CH_2$
	$D^2 = N\ X^{2*} = O$
	$D^2 = CH\ X^{2*} = CH_2$
	$D^2 = CH_2\ X^{2*} = O$
	$D_2 = N\ X^{2*} = CH_2$
	$D^2 = N\ X^{2*} = O$
	$D^2 = CH\ X^{2*} = CH_2$
	$D^2 = CH_2\ X^{2*} = O$
	$D_2 = N\ X^{2*} = CH_2$
	$D^2 = N\ X^{2*} = O$
	$D^2 = CH\ X^{2*} = CH_2$
	$D^2 = CH_2\ X^{2*} = O$
	$D_2 = N\ X^{2*} = CH_2$
	$D^2 = N\ X^{2*} = O$
	$D^2 = CH\ X^{2*} = CH_2$
	$D^2 = CH_2\ X^{2*} = O$
	$D_2 = N\ X^{2*} = CH_2$
	$D^2 = N\ X^{2*} = O$

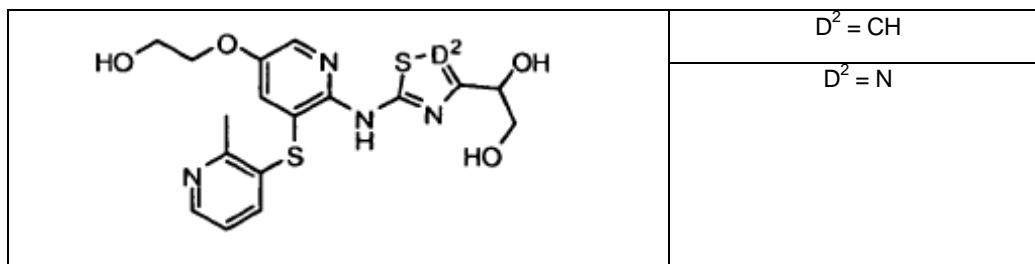
(Cont.)

	$D^2 = CH \text{ } X^{2*} = CH_2$
	$D^2 = CH_2 \text{ } X^{2*} = O$
	$D_2 = N \text{ } X_2^* = CH_2$
	$D^2 = N \text{ } X^{2*} = O$
	$D^2 = CH \text{ } X^{2*} = CH_2$
	$D^2 = CH_2 \text{ } X^{2*} = O$
	$D_2 = N \text{ } X_2^* = CH_2$
	$D^2 = N \text{ } X^{2*} = O$
	$D^2 = CH \text{ } X^{2*} = CH_2$
	$D^2 = CH_2 \text{ } X^{2*} = O$
	$D_2 = N \text{ } X_2^* = CH_2$
	$D^2 = N \text{ } X^{2*} = O$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$

(Cont.)

	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$
	$D^2 = CH$
	$D^2 = N$

(Cont.)



(S)-1-(5-(3-(2,6-dimetil)piridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;

(S)-1-(5-(5-(ciclopropilmetiltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il-amino)-1,2,4-tiadiazol-il)etano-1,2-diol;

5 (S)-1-(5-(3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;

(S)-1-(5-(5-(3-metoxipropiltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;

(S)-1-(5-(3-(1-etil-1H-pirazo)-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;

(S)-1-(5-(3-(1-etil-1H-pirazo)-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-metilpropano-1,2-diol;

(S)-1-(5-(5-(3-metilpiridin-2-iltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il-amino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;

10 (S)-1-(5-(3-(2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;

(S)-2-metil-1-(5-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)propano-1,2-diol;

(S)-1-(5-(5-(2-metoxietiltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;

(1S,2S)-1-(5-(3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)-3-metoxipropano-1,2-diol;

15 (S)-2-metil-1-(5-(5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)-piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)propano-1,2-diol;

(S)-1-(5-(5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-il-amino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;

(S)-1-(5-(5-(2-metoxietiltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-il-amino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;

(R)-1-(5-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;

20 (S)-2-(5-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)propano-1,2-diol; y

(R)-2-(5-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)propano-1,2-diol,

sus sales farmacéuticamente aceptables.

14. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste en:

25 (S)-1-(5-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol;

(1S,2S)-1-(5-(3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)-3-metoxipropano-1,2-diol; y

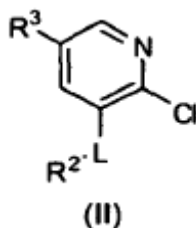
(S)-2-metil-1-(5-(5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)propano-1,2-diol;

30 sus sales farmacéuticamente aceptables.

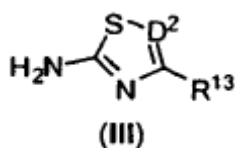
15. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula I tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Un procedimiento de preparación de un compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula (II)

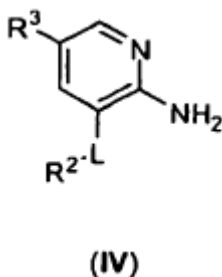


con un compuesto de la fórmula (III)

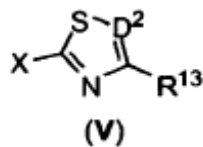


en presencia de un catalizador básico o un catalizador metálico, o

(b) hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula (IV)

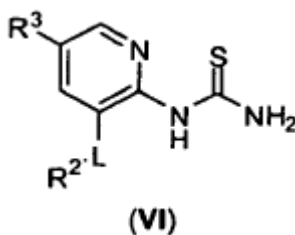


con un compuesto de la fórmula (V)



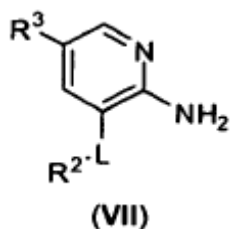
en la que X es un átomo o grupo saliente, en presencia de un catalizador básico o un catalizador metálico, o

(c) para un compuesto de Fórmula I en la que D² es CH, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula (VI)

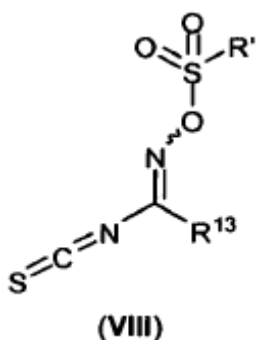


con un compuesto de la fórmula $R^{13}COCH_2X$, en la que X es un grupo saliente o un átomo en presencia de una base, o

(d) para un compuesto de Fórmula I en la que D^2 es N, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula (VII)

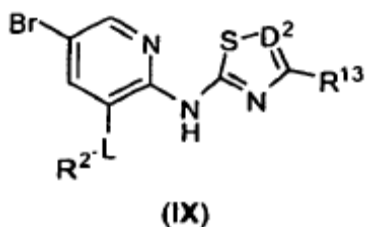


con un compuesto que tiene la fórmula (VIII)



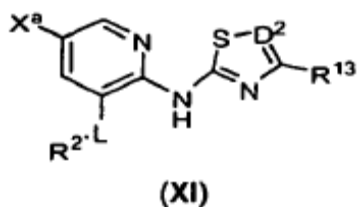
en la que R' es alquilo C_1-C_6 o arilo opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 , en presencia de una base, o

(e) para los compuestos de Fórmula I en la que R^3 es SR^6 , hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (IX)



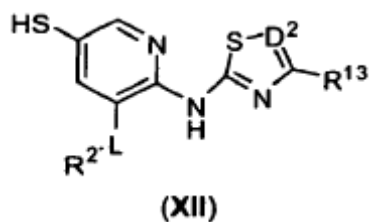
con un compuesto que tiene la fórmula R^6SH en presencia de una base adecuada, o

(f) hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XI)



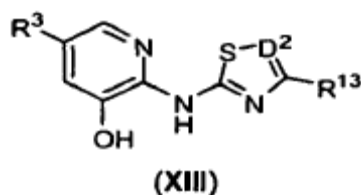
en la que X^a es un átomo o grupo saliente, con un compuesto que tiene la fórmula R^3-X^b en la que X^b es un átomo o un grupo saliente, en presencia de una base adecuada, o

(g) para compuestos de Fórmula I en la que R^3 es SR^6 , hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XII)



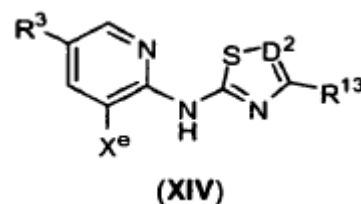
con un compuesto que tiene la fórmula R^6-X^c en la que X^c es un átomo o grupo saliente en presencia de una base adecuada, o

(h) para compuestos de Fórmula I en la que L es O, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula **(XIII)**



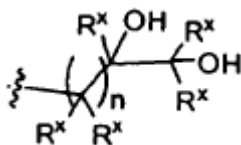
con un compuesto que tiene la fórmula R^2-X^d , en la que X^d es un átomo o grupo saliente en presencia de una base o en presencia de un catalizador de cobre o paladio, o

(i) hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula **(XIV)**

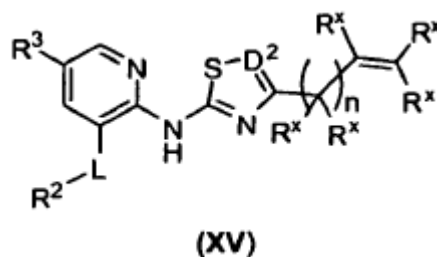


en la que X^e es un átomo o grupo saliente, con un compuesto que tiene la fórmula R^2LH en la que L es O, en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada, o

(j) para un compuesto de Fórmula I en la que R^{13} tiene la fórmula

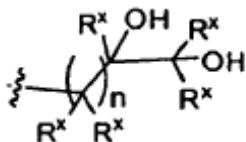


en la que cada R^x se selecciona independientemente de entre hidrógeno y un grupo (alquilo C1-2) y n es 0-2, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula **(XV)**

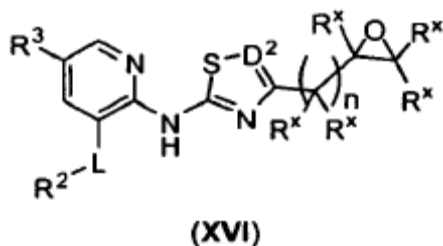


con un agente oxidante, o

(k) para un compuesto de Fórmula I en la que R^{13} tiene la fórmula

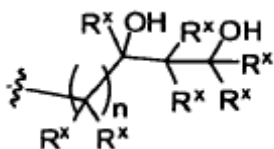


hidrolizar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XVI)

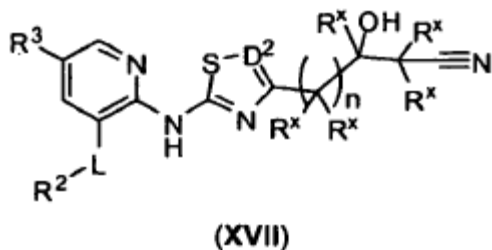


en la que cada R^x se selecciona independientemente de entre hidrógeno y un grupo (alquilo C1-2) y n es 0-2; o

(l) para un compuesto de Fórmula I en la que R^{13} tiene la fórmula

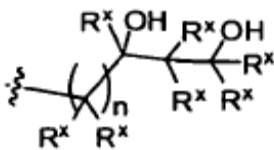


en la que cada R^x se selecciona independientemente de entre hidrógeno y un grupo (alquilo C1-2) y n es 0-2, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XVII)



con dos equivalentes de un reactivo de hidruro metálico o un reactivo organometálico que tiene la fórmula R^xM o $(R^x)_2M$ en la que cada R^x se selecciona independientemente de entre hidrógeno y un grupo (alquilo C1-2) y M es un anión de metal, o

(m) para un compuesto de Fórmula I en la que R^{13} tiene la fórmula



en la que cada R^x se selecciona independientemente de entre hidrógeno y un grupo (alquilo C1-2) y n es 0-2, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XVIII)



(n) para un compuesto de Fórmula I en la que R^{13} tiene la fórmula



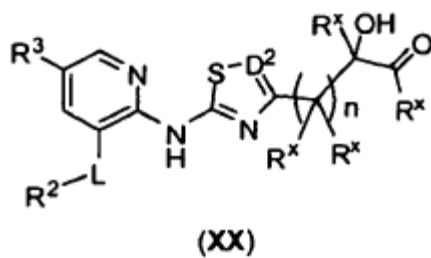
20



(o) para un compuesto de Fórmula I en la que R^{13} tiene la fórmula



35



con un reactivo de hidruro metálico o un reactivo organometálico que tiene la fórmula R^xM o $(R^x)_2M$ en la que cada R^x se selecciona independientemente de entre hidrógeno y un grupo (alquilo C1-2) y M es un anión de metal, y

eliminar cualquier grupo o grupos protectores y, si se desea, formar una sal.