

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 579**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2009** **E 09767088 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013** **EP 2306994**

54 Título: **Agonistas del receptor S1P1 y uso de los mismos**

30 Prioridad:

20.06.2008 US 74476 P

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

11.12.2013

73 Titular/es:

AMGEN, INC (100.0%)
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799, US

72 Inventor/es:

CEE, VICTOR, J.;
FROHN, MICHAEL, J.;
NEIRA, SUSANA, C.;
LANMAN, BRIAN, ALAN;
REED, ANTHONY, B. y
SHAM, KELVIN, K., C.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 433 579 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

Agonistas del receptor S1P1 y uso de los mismos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad como agentes moduladores del receptor S1P, de forma más específica, a compuestos que son agonistas del receptor S1P1. La invención también se refiere al uso de tales compuestos para tratar enfermedades asociadas con actividad inapropiada del receptor S1P1, tales como enfermedades autoinmunitarias.

Antecedentes

La Esfingosina-1-fosfato (S1P) ha mostrado que induce muchos efectos celulares, incluyendo los que dan lugar a la agregación plaquetaria, proliferación celular, cambios en la morfología de las células, invasión de células tumorales, quimiotaxis de células endoteliales y angiogénesis *in vitro* de células endoteliales. Por tanto, los receptores S1P son buenas dianas para aplicaciones terapéuticas tales como la curación de heridas y la inhibición del crecimiento tumoral. S1P señala células, en parte a través de un conjunto de receptores acoplados a la proteína G denominados S1P1, S1P2, S1P3, S1P4 y S1P5 (antiguamente denominados EDG-1, EDG-5, EDG-3, EDG-6 y EDG-8, respectivamente). Estos receptores comparten un 50-55% de identidad de aminoácidos y grupos con otros tres receptores (LPA1, LPA2, y LPA3 (antiguamente EDG-2, EDG-4 y EDG-7)) para el ácido lisofosfatídico relacionado estructuralmente (LPA).

Cuando el ligando se une a dicho receptor se induce un cambio conformacional en el Receptor Acoplado a la Proteína G (GPCR), provocando que el GDP sea reemplazado por GTP en la subunidad α de las proteínas G asociadas y la posterior liberación de las proteínas G en el citoplasma. La subunidad α se disocia seguidamente desde la subunidad $\beta\gamma$, y cada subunidad puede asociarse entonces con proteínas efectoras, que activan segundos mensajeros conduciendo a una respuesta celular. Eventualmente, el GTP en las proteínas G es hidrolizado a GDP y las subunidades de las proteínas G se vuelven a asociar entre sí y luego con el receptor. La amplificación desempeña una importante función en la vía general de GPCR. La unión de un ligando a un receptor conduce a la activación de muchas proteínas G, cada una capaz de asociarse con muchas proteínas efectoras, conduciendo a una respuesta celular amplificada.

Los receptores de S1P hacen buenas dianas farmacéuticas, puesto que los receptores individuales son específicos del tejido y de la respuesta. La especificidad hacia tejidos de los receptores S1P es importante puesto que el desarrollo de un agonista o antagonista selectivo para un receptor localiza la respuesta celular en tejidos que contienen dicho receptor, limitando los efectos secundarios no deseados. La especificidad de la respuesta de los receptores S1P también es importante puesto que permite el desarrollo de agonistas o antagonistas que inician o suprimen ciertas respuestas celulares sin afectar a otros aspectos. Por ejemplo, el subtipo de receptor S1P1 desempeña una función clave en el tráfico de linfocitos, y está bien determinado que los agonistas del receptor S1P1 de molécula pequeña sintéticos pueden suprimir la respuesta inmunitaria periférica induciendo el secuestro de linfocitos en órganos linfáticos secundarios (Cooke, N.; Zecri, F. Sphingosine 1-phosphate type 1 receptor modulators: recent advances and therapeutic potential. *Ann. Reports Med. Chem.* 2007;42: 245-263).

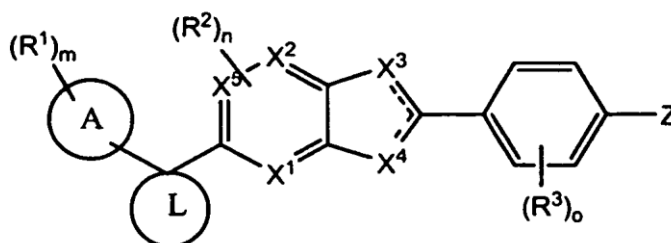
La identificación de la importancia de este eje en la modulación de la función inmunitaria se llevó a cabo principalmente mediante la farmacología inversa con la molécula pequeña FTY720 (fingolimod). FTY720 es un profármaco que se fosforila *in vivo* generando FTY720-P, un agonista de todos los receptores de S1P conocidos con la excepción de S1P₂ (Mandala S, Hajdu R, Bergstrom J, et al. Alteration of lymphocyte trafficking by sphingosine-1-phosphate receptor agonists. *Science.* 2002;296:346-349). Estudios preclínicos han demostrado que la administración de FTY720 ha dado lugar a linfopenia periférica que se asoció con resultados beneficiosos en modelos animales de trasplante (Brinkmann V and Lynch KR. FTY720: targeting G-protein-coupled receptors for sphingosine-1-phosphate in transplantation and autoimmunity. *Curr. Op. Immunol.* 2002; 14:569-575 y referencias citadas en el mismo) y enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, artritis; Matsuura M, Imayoshi T and Okumoto T. Effect of FTY720, a novel immunosuppressant, on adjuvant and collagen-induced arthritis in rats. *Int. J of Immunopharm.* 2000; 22: 323-331), incluyendo encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE), un modelo animal de esclerosis múltiple (EM); (Kataoka H, Sugahara K, Shimano K, et al. FTY720, sphingosine 1-phosphate receptor modulator, ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibition of T cell infiltration. *Cell. and Mol. Immunol.* 2005; 2(6):439-448; MRL-lpr/lpr mice, an animal model of systemic lupus erythematosus (SLE) (Okazaki H, Hirata D, Kamimura T et al. Effects of FTY720 in MRL-lpr/lpr Mice: Therapeutic Potential in Systemic Lupus Erythematosus. *J. Rheumatol.* 2002; 29:707-716) y desarrollo de diabetes en ratones NOD (Yang Z., Chen M. Fialkow LB et al. Immune modulator FTY720 prevents autoimmune diabetes in non obese diabetic mice. *Clin Immunol.* 2003; 107:30-35). Además, los resultados de un ensayo clínico recientemente completado de FTY720 (Fase 2) en pacientes con EM destacó el potencial del efecto agonista sobre el receptor de S1P como una técnica terapéutica eficaz para tratar enfermedades autoinmunitarias en seres humanos (Kappos L, Comi G, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *NEngl. J. Med.* 2006; 355(11):1124-1140).

El documento US 2008/027036 divulga moduladores de S1P estructuralmente relacionados.

Las actuales terapias para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias suprimen normalmente todo el sistema inmunitario del paciente y, por esto, la capacidad del cuerpo para reaccionar a infecciones se ve también gravemente comprometida. Fármacos típicos en esta clase incluyen azatioprina, clorambucilo, ciclosofamid, ciclosporina o metotrexato. Corticosteroides que reducen la inflamación y suprimen la respuesta inmunitaria causan efectos secundarios cuando se usan en tratamiento de larga duración. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden reducir el dolor y la inflamación, sin embargo, estos presentan considerables efectos secundarios tales como hemorragia gastrointestinal. Por consiguiente, existe una necesidad de tratamientos que no adolezcan de estos efectos secundarios. La presente invención soluciona lo mencionado y las necesidades relacionadas.

Sumario

- 10 En un aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



en la que:

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2 o 3;

- 15 o es 0, 1, 2 o 3;

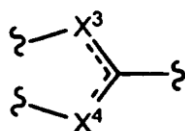
A es un fenilo, heterocicilo, cicloalquilo de tres a seis miembros, o un anillo heteroarilo de cinco o seis miembros;

L es un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene 0, 1 o 2 átomos seleccionados de N, O y S y que opcionalmente contiene un doble enlace, estando el anillo sustituido con 0, 1 o 2 grupos seleccionados de F, Cl, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OH, -Oalquilo C₁₋₄ y -Ohaloalquilo C₁₋₄;

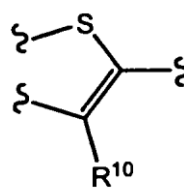
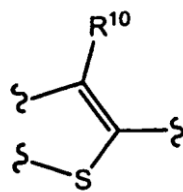
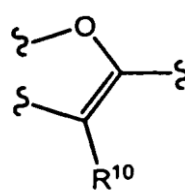
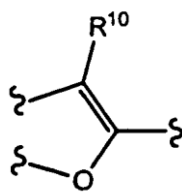
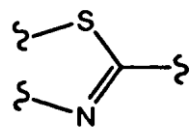
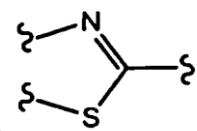
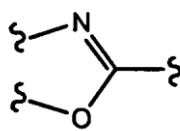
- 20 X¹ es N o CH;

X² es N o CH;

X⁵ es N o CH;



está seleccionado de



- 25 R¹ está seleccionado de F, Cl, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OH, -Oalquilo C₁₋₄ y -Ohaloalquilo C₁₋₄;

R² está seleccionado de F, Cl, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OH, -Oalquilo C₁₋₄ y -Ohaloalquilo C₁₋₄;

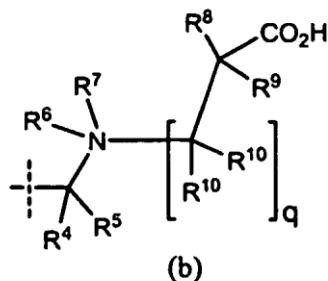
R³ está seleccionado de F, Cl, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OH, -Oalquilo C₁₋₄, amino y -Ohaloalquilo C₁₋₄;

Z es:

- 30 (i) un cicloalquilo sustituido con grupo amino, monoalquilamino o dialquilamino; un cicloalquilo sustituido con uno o dos grupos carboxi; un grupo amino monosustituido, amino disustituido, carboxialquilamino,

hidroxialquilo, hidroxialquilo sustituido, hidroxialcoxi, hidroxialcoxi sustituido, aminoalquilo, aminoalcoxi, carboxialquilo, carboxialquilo sustituido, carboxialquilo, carboxialquilo sustituido, carboxialcoxialquilo, carboxialcoxialquilo sustituido, aminocarbonilo, acilamino, aminosulfonilo, sulfonilamino, heterocicloamino, heterocicloaminoalquilo, heterocicloaminocarbonilo, heterocicloaminooxi o heteroaralquilo;

5 (ii) un grupo de fórmula (b):



en la que:

q es 0, 1 o 2;

R⁴ está seleccionado de H, haloalquilo C₁₋₃ y alquilo C₁₋₆;

10 R⁵ está seleccionado de H, haloalquilo C₁₋₃ y alquilo C₁₋₄; o

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido con 0, 1 o 2 grupos seleccionados de F, Cl,

alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OH, -Oalquilo C₁₋₄ y -Ohaloalquilo C₁₋₄;

R⁶ es una pareja solitaria de electrones u O;

15 R⁷ es H o alquilo C₁₋₆;

R⁸ está seleccionado de H, F, Cl, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OH, -Oalquilo C₁₋₄ y -Ohaloalquilo C₁₋₄; o

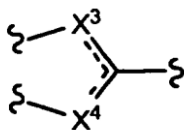
R⁷ y R⁸, cuando se toman juntos, forman un grupo que está seleccionado de -(CR¹⁰R¹¹), -(CR¹⁰R¹⁰)O-, -O(CR¹⁰R¹⁰)-, -(CR¹⁰R¹⁰)(CR¹⁰R¹⁰)- y -(CR¹⁰R¹⁰)₃-;

20 R⁹ está seleccionado de H, F, haloalquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₄, OH y Oalquilo C₁₋₄; o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo; y

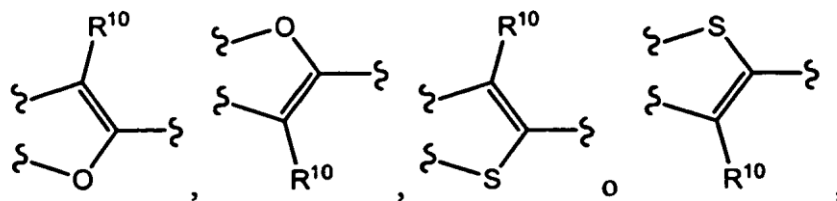
R¹⁰ en cada caso está seleccionado de forma independiente de H, F, Cl, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OH, -Oalquilo C₁₋₄ y -Ohaloalquilo C₁₋₄; o

25 (iii) cuando R³ está en un átomo de carbono del anillo fenilo que es adyacente al carbono del anillo fenilo que está unido a Z, entonces R³ y Z pueden combinarse formando -CH=CH-NR¹¹-, -(CH₂)₂NR¹¹-, -CH₂NR¹¹CH₂-, -(CH₂)₂NR¹¹CH₂-, -N=CR¹¹-NH- o -N=CH-NR¹¹-, cuando R¹¹ está seleccionado de hidrógeno, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo sustituido, carboxialquilo sustituido, o aminocarbonilo; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; con la condición de que cuando

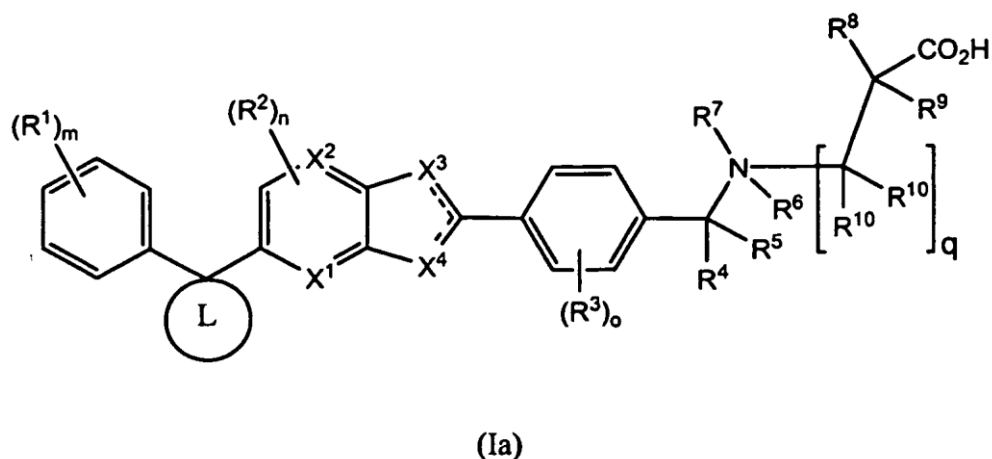


está seleccionado de



entonces al menos uno de X^1 , X^2 y X^5 es N.

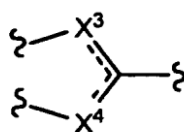
En una realización, el compuesto de Fórmula (I) tiene la Fórmula (Ia):



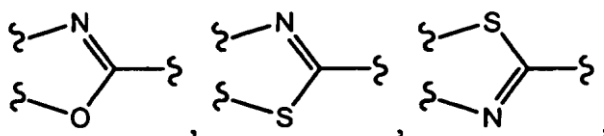
5 en la que:

X^1 es N o CH;

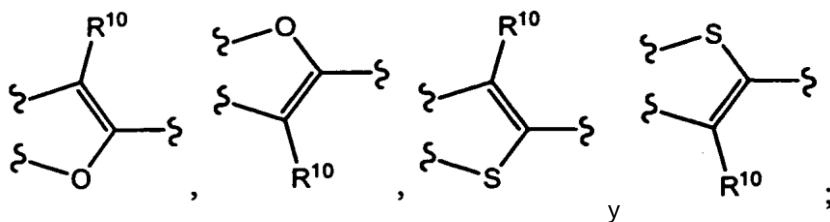
X^2 es N o CH;



está seleccionado de



10



L es un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene 0, 1 o 2 átomos seleccionados de N, O y S, estando el anillo sustituido con 0, 1 o 2 grupos seleccionados de F, Cl, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , OH, -Oalquilo C_{1-4} y -Ohaloalquilo C_{1-4} ;

15 m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2 o 3;

o es 0, 1, 2 o 3;

q es 1 o 2;

R¹ está seleccionado de F, Cl, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OH, Oalquilo C₁₋₄ y -Ohaloalquilo C₁₋₄;

5 R² está seleccionado de F, Cl, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OH, -Oalquilo C₁₋₄ y -Ohaloalquilo C₁₋₄;

R³ está seleccionado de F, Cl, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OH, -Oalquilo C₁₋₄ y -Ohaloalquilo C₁₋₄;

R⁴ está seleccionado de H, haloalquilo C₁₋₃ y alquilo C₁₋₆;

10 R⁵ está seleccionado de H, haloalquilo C₁₋₃, y alquilo C₁₋₄; o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido con 0, 1 o 2 grupos seleccionados de F, Cl, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OH, -Oalquilo C₁₋₄ y -Ohaloalquilo C₁₋₄;

R⁶ es una pareja solitaria de electrones u O;

R⁷ es H o alquilo C₁₋₆;

R⁸ está seleccionado de H, F, Cl, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OH, Oalquilo C₁₋₄ y Ohaloalquilo C₁₋₄; o

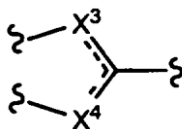
15 R⁷ y R⁸, cuando se toman juntos, forman un grupo que está seleccionado de -(CR¹⁰R¹⁰)-, -(CR¹⁰R¹⁰)O-, -O(CR¹⁰R¹⁰)- y -(CR¹⁰R¹⁰)(CR¹⁰R¹¹)-;

R⁹ está seleccionado de H, F, haloalquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₄, OH y Oalquilo C₁₋₄; y

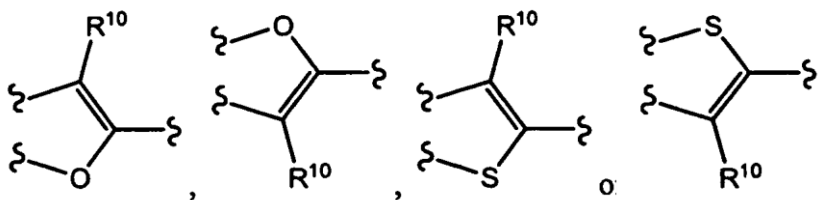
R¹⁰ en cada caso está seleccionado de forma independiente de H, F, Cl, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OH, -Oalquilo C₁₋₄, y -Ohaloalquilo C₁₋₄; y

20 R¹⁰ en cada caso está seleccionado de forma independiente de H, F, Cl, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OH, -Oalquilo C₁₋₄, y -Ohaloalquilo C₁₋₄; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; con la condición de que cuando



está seleccionado de



25 entonces al menos uno de X¹ y X² es N.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar un estado patológico mediado por el receptor S1P1 en un paciente. En dicho procedimiento, se administra al paciente una cantidad de un compuesto de fórmula (I) o (Ia) eficaz para modular la actividad biológica mediada por el receptor S1P1. El estado patológico mediado por el receptor S1P1 puede ser, por ejemplo, rechazo a trasplante (trasplante de órganos sólidos y células de los islotes); rechazo a trasplante (tejido); cáncer; enfermedades autoinmunitarias/inflamatorias; artritis reumatoide, lupus; diabetes dependiente de la insulina (Tipo I); diabetes no dependiente de la insulina (Tipo II); esclerosis múltiple, colitis ulcerosa; enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedad de Crohn; leucemias y linfomas linfocíticos agudos y crónicos.

35 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona procedimientos para modular la actividad biológica mediada por el receptor S1P1. La presente invención proporciona también procedimientos para usar moduladores de S1P1 (es decir, agonistas) de Fórmula (I) o (Ia) en el tratamiento o prevención de enfermedades tales como cáncer de ovarios, cáncer peritoneal, cáncer endometrial, cáncer cervical, cáncer de mama, cáncer colorectal, cáncer de útero,

cáncer de estómago, cáncer de intestino delgado, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer de riñón, cáncer de páncreas y cáncer de próstata; enfermedades agudas de los pulmones, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto ("SDRA"), exacerbación inflamatoria aguda y exacerbación de enfermedades pulmonares crónicas tales como asma, lesión de células epiteliales tales como congelación transcorneal y quemaduras cutáneas, y enfermedades cardiovasculares tales como isquemia en un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención.

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona procedimientos para usar moduladores del receptor S1P1 de Fórmula (I) o (Ia) en el tratamiento de trastornos tales como, aunque sin quedar limitados a los mismos, vasoconstricción en arterias cerebrales, trastornos autoinmunitarios e inmunitarios relacionados incluyendo lupus eritematoso sistémico, enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, diabetes tipo I, uveítis, psoriasis, miastenia grave, artritis reumatoide, nefrosis no glomerular, hepatitis, enfermedad de Behçet, glomerulonefritis, púrpura trombocitopénica crónica, anemia hemolítica, hepatitis y granuloma de Wegner.

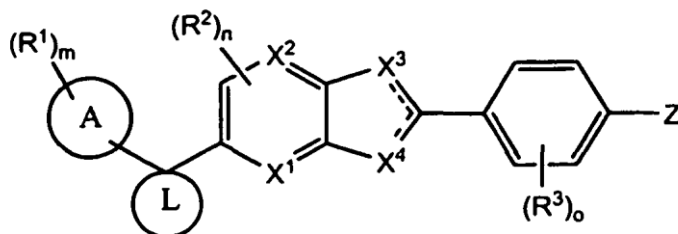
En un quinto aspecto, la presente invención proporciona procedimientos para usar moduladores del receptor S1P1 de Fórmula (I) o (Ia) para tratar enfermedades o trastornos en un paciente, que comprenden administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador de S1P1, por ejemplo, un agonista de Fórmula (I) o (Ia) que estimula el sistema inmunitario. En determinadas realizaciones, el paciente está afectado por un agente infeccioso. En otras realizaciones, el sujeto está inmunocomprometido.

En un sexto aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o (Ia) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un séptimo aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) para su uso como medicamento. En una realización, el uso es en esclerosis múltiple.

En un octavo aspecto, la presente invención se refiere al uso de compuesto de Fórmula (I) para la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple.

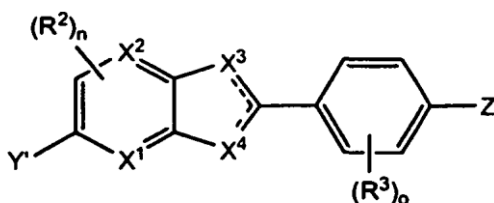
En un noveno aspecto, la presente invención se refiere a un intermedio de Fórmula (II):



(II)

en la que Z' es hidroxí, amino, acilo, ciano, carboxi, 1,3-dioxan-2-ilo, haloalquilo, o halo; y el resto de grupos son como se definen antes para los compuestos de Fórmula (I). En una realización, L es ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Dentro de este grupo, en un grupo de compuestos, X¹ es -N-, X² es CH. Dentro de este grupo, en otro grupo de compuestos, X¹ es -N-, X² es CH, A es fenilo. Dentro de este grupo, en otro grupo de compuestos, X¹ es -N-, X² es CH, A es fenilo, m y n son 0, n es 1, y R³ es halo o alquilo.

En un noveno aspecto, la presente invención se refiere a un intermedio de Fórmula (III):



(III)

en la que Y' es halo, preferentemente cloro, o trialquilestaño y el resto de grupos son como se definen antes para los compuestos de Fórmula (I). Dentro de este grupo, en un grupo de compuestos, X¹ es -N-, X² es CH. Dentro de este

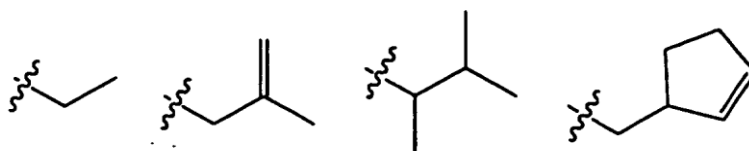
grupo, en otro grupo de compuestos, X^1 es -N-, X^2 es CH, A es fenilo. Dentro de este grupo, en otro grupo de compuestos, X^1 es -N-, X^2 es CH, A es fenilo, m y n son 0, n es 1, y R^3 es halo o alquilo.

Descripción detallada

Definiciones

- 5 A menos que se establezca en contra, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y reivindicaciones se definen para el objeto de la presente solicitud y tienen el siguiente significado:

10 “Alquilo $C_{\alpha-\beta}$ ” se refiere a un grupo alquilo que comprende un mínimo de α átomos de carbono y un máximo de β átomos de carbono en una relación ramificada, cíclica o lineal o en cualquier combinación de las tres, en las que α y β representan números enteros. Los grupos alquilo descritos en esta sección pueden contener también uno o dos dobles o triples enlaces. Los ejemplos de alquilo C_{1-6} incluyen, pero no se limitan a los siguientes:



“-Oalquilo $C_{\alpha-\beta}$ ” quiere significar un radical donde alquilo $C_{\alpha-\beta}$ es según se define anteriormente.

15 “Alquilo” quiere significar un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, a menos que se establezca otra cosa, por ejemplo metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo y similares. Alquilo es independiente del grupo “alquilo $C_{\alpha-\beta}$ ” definido anteriormente y se refiere a cuando el grupo alquilo no está escrito en formato alquilo $C_{\alpha-\beta}$.

20 “Alquilenio” quiere significar un radical hidrocarburo divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono a menos que se establezca otra cosa por ejemplo metileno, etileno, propileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.

“Amino” quiere significar un $-NH_2$.

“Alquilcarbonilo” quiere significar un radical $-COR$ donde R es alquilo según se define anteriormente por ejemplo, metilcarbonilo y similares.

25 “Alquilsulfonilo” quiere significar un radical $-SO_2R$ donde R es alquilo según se define anteriormente por ejemplo, metilsulfonilo y similares.

30 “Alcoxialquilo” quiere significar un radical hidrocarburo saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis carbonos sustituidos con uno o dos grupos $-OR$ donde R es alquilo según se define anteriormente, por ejemplo, 2-metoxietilo, 1-, 2-, o 3-metoxipropilo, 2-etoxietilo y similares.

35 “Aminoalquilo” quiere significar un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono sustituidos con uno o dos, $-NRR'$ donde R es hidrógeno o alquilo y R' está seleccionado de hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, carboxialquilo sustituido, hidroxialquilo, hidroxialquilo sustituido, aralquilo, heterocicloaminoalquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, o $-C(O)COOH$ y/o uno a tres fluoro, cada uno según se define en el presente documento, por ejemplo, aminometilo, metilaminoetilo, 2-etilamino-2-metiletilo, 1,3-diaminopropilo, acetilaminopropilo y similares; con la condición de que cuando el grupo Z en la sección (i) de la reivindicación 1 es aminoalquilo después el grupo aminoalquilo no es $-CR^aR^b-NRR'$ donde cada R, R^a y R^b es independientemente H o alquilo y R' es carboxialquilo.

40 “Aminoalcoxi” quiere significar un radical $-OR$ donde R es un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo saturado monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con uno o dos, $-NRR'$ donde R es hidrógeno o alquilo y R' está seleccionado de hidrógeno, alquilo, carboxialquilo, carboxialquilo sustituido, hidroxialquilo, hidroxialquilo sustituido, alquilcarbonilo, aralquilo, heterocicloaminoalquilo, alquilsulfonilo, o $-C(O)COOH$, cada uno según se define en el presente documento, por ejemplo, 2-aminoetoxi, 2-dimetilaminopropoxi y similares.

45 “Aminocarbonilo” quiere significar un radical $-CONRR'$ donde R es hidrógeno o alquilo y R' es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, alcoxialquilo o cicloalquilo, cada uno según se define en el presente documento, por

ejemplo, -CONH-(3-hidroxipropilo), ciclopropilaminocarbonilo y similares.

“Aminosulfonilo” quiere significar un radical -SO₂NRR' donde R es hidrógeno o alquilo y R' es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, alcoxialquilo o cicloalquilo, cada uno según se define anteriormente, por ejemplo, -SO₂NH-(3-hidroxipropilo), ciclopropilaminosulfonilo y similares.

5 “Acilo” quiere significar un radical -COR donde R es alquilo o haloalquilo según se define anteriormente.

“Acilamino” quiere significar un radical -NHCOR donde R es haloalquilo, alcoxi, hidroxialquilo, hidroxialquilo sustituido, carboxialquilo, o carboxialquilo sustituido, cada uno según se define en el presente documento, por ejemplo, 2,2,2-trifluoroetilcarbonilamino, 3-carboxipropionilamino, -NHCO-CH(NH₂)CH₂COOH y similares.

10 “Alcoxi” quiere significar un radical -OR donde R es alquilo según se define anteriormente. Alcoxi es independiente del grupo “-Oalquilo C_{α-β}” definido anteriormente y se refiere a cuando el grupo alquilo no está escrito en formato alquilo C_{α-β}.

“Aralquilo” quiere significar un radical -(alquilen)-R donde R es fenilo.

“Carbocíclico” quiere significar un anillo cíclico que tiene solamente átomos de anillo de carbono.

15 “Cicloalquilo” quiere significar un radical hidrocarburo monovalente saturado cíclico de tres a diez átomos de carbono, a menos que se establezca otra cosa por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo y similares. El grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con amino, alquilamino, dialquilamino o carboxi a menos que se establezca otra cosa.

“Cicloalquilalquilo” quiere significar radical -(alquilen)-R donde R es cicloalquilo según se define anteriormente.

“Carboxi” quiere significar -COOH.

20 “Carboxialquilo” quiere significar un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono sustituido con un grupo carboxilo por ejemplo, 2-carboxietilo, carboximetilo y similares.

“Carboxialquilo sustituido” quiere significar carboxialquilo según se define anteriormente que está sustituido con uno o dos amino.

25 “Carboxialquilo” quiere significar radical -O-R donde R es carboxialquilo según se define anteriormente.

“Carboxialcoxi sustituido” quiere significar radical -O-R donde R es carboxialquilo sustituido según se define anteriormente.

“Carboxialcoxialquilo” quiere significar radical -(alquilen)-O-R donde R es carboxialquilo según se define en el presente documento.

30 “Carboxialcoxialquilo sustituido” quiere significar radical -(alquilen)-O-R donde R es carboxialquilo sustituido según se define anteriormente.

“Carboxialquilamino” quiere significar -NHR donde R es grupo carboxialquilo según se define anteriormente.

35 “Amino disustituido” quiere significar un radical NRR' donde R y R' son independientemente alquilo o alquilsulfonilo, cada uno según se define en el presente documento, por ejemplo, dimetilamino, metiletilamino y similares. Cuando R y R' son alquilo, ello se refiere también para el presente documento como dialquilamino.

“Halo” o “halógeno” quieren significar un átomo de halógeno seleccionado a partir de F, Cl, Br y I.

40 “Haloalquilo C_{v-w}” quiere significar un grupo alquilo que comprende un mínimo de v y un máximo de w átomos de carbono en una relación ramificada, cíclica o lineal o en cualquier combinación de las tres, en la que v y w representan números enteros. Los grupos alquilo descritos en esta sección pueden contener también uno o dos dobles o triples enlaces y en los que cualquier número, al menos uno, de los átomos de hidrógeno unidos a la cadena de alquilo está reemplazado por F, Cl, Br o I.

“-Ohaloalquilo C_{v-w}” quiere significar un radical donde haloalquilo C_{v-w} es según se define anteriormente.

“Hidroxi” quiere significar -OH.

45 “Haloalquilo” quiere significar un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, a menos que se establezca otra cosa, que tiene uno a tres átomos de hidrógeno reemplazados por un grupo halo por ejemplo, trifluorometilo y similares. Haloalquilo es independiente del grupo “haloalquilo C_{v-w}” definido anteriormente y se refiere a cuando el grupo alquilo no está escrito en formato haloalquilo C_{v-w}.

“Hidroxialquilo” quiere significar un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis carbonos sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, dado que si están presentes dos grupos hidroxilo no están ambos en el mismo átomo de carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo, preferentemente 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxipropilo y 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo.

“Hidroxialcoxi” o “hidroxialquilo” quiere significar un radical -OR donde R es hidroxialquilo según se define anteriormente.

“Hidroxialquilo sustituido” quiere significar hidroxialquilo según se define anteriormente que está sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados a partir de amino, amino mono o disustituido, carboxialquilamino, carboxi, o -P(O)(OR)₃ donde R es hidrógeno o alquilo; y/o uno a tres fluoro; dado que cuando el grupo Z en la sección (i) de la reivindicación 1 es aminoalquilo después el grupo aminoalquilo no es -CR^aR^b-NRR' donde cada R, R^a y R^b es independientemente H o alquilo y R' es hidroxialquilo sustituido con carboxi y/o fluoro.

“Hidroxialcoxi sustituido” quiere significar -O-R donde R es hidroxialquilo sustituido según se define anteriormente.

“Heteroarilo de cinco o seis miembros” quiere significar un radical aromático monocíclico monovalente de 5 o 6 átomos de carbono donde uno, dos, o tres, átomos de carbono son heteroátomo(s) independientemente seleccionados a partir de N, O o S, siendo carbono los restantes átomos de anillo. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo y similares.

“Heteroaralquilo” quiere significar -(alquileo)-R donde R es un anillo heteroarílico que es un radical aromático monocíclico monovalente de 5 o 6 átomos de carbono donde uno, dos o tres, átomos de carbono son heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O o S, siendo los restantes átomos de anillo carbono con la condición de que menos un átomo de anillo sea N. El anillo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con carboxi.

“Heterociclilo” quiere significar un grupo monocíclico monovalente saturado de 5 a 8 átomos de anillo en los que uno o dos átomos de anillo son heteroátomo(s) seleccionados independientemente a partir de N, O o S(O)_n, donde n es un número entero desde 0 hasta 2, siendo los restantes átomos C.

“Heterocicloamino” quiere significar un grupo monocíclico monovalente saturado de 5 a 8 átomos de anillo en el que uno o dos átomos de carbono son heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, S(O)_n, o C(O) donde n es un número entero desde 0 hasta 2, siendo los átomos de anillo restantes C a condición de que al menos un átomo de anillo sea nitrógeno, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, azetidino, aziridinilo y similares. El grupo heterocicloamino puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, carboxi, fluoro, carboxialquilo, o alquilo.

“Heterocicloaminocarbonilo” quiere significar un radical -C(O)-R donde R es grupo heterocicloamino según se define anteriormente por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo, azetidilcarbonilo y similares.

“Heterocicloaminoxilo” quiere significar un radical -O-R donde R es grupo heterocicloamino según se define anteriormente por ejemplo, pirrolidinilo, azetidino y similares.

“Heterocicloaminoalquilo” quiere significar un radical -alquileo-R donde R es grupo heterocicloamino según se define anteriormente por ejemplo, pirrolidiniletilo, azetidilpropilo y similares; con la condición de que cuando el grupo Z en la sección (i) de la reivindicación 1 es grupo heterocicloaminoalquilo donde el grupo heterocicloalquilamino está sustituido con un (uno) grupo carboxi y está opcionalmente sustituido con hidroxilo, carboxi, fluoro, o alquilo, después la cadena de alquileo no es -CR^aR^b- donde R^a y R^b son independientemente H o alquilo.

“Amino monosustituido” quiere significar un radical -NHR donde R es alquilo o cicloalquilo sustituido con carboxi, cada uno según se define en el presente documento, por ejemplo, metilamino, ciclopropilamino, 2-carboxiciclobutilamino y similares. Cuando R es alquilo, ello se refiere también en el presente documento como monoalquilamino.

Los términos “oxo” y “tioxo” representan los grupos =O (como en carbonilo) y =S (como en tiocarbonilo), respectivamente.

“Halo” o “halógeno” quieren significar un átomo de halógeno seleccionado a partir de F, Cl, Br y I.

“Sulfonilamino” quiere significar un radical -NHSO₂R donde R es alquilo o carboxialquilo, cada uno según se define

en el presente documento. Cuando R es alquilo ello se refiere también en el presente documento como alquilsulfonilo.

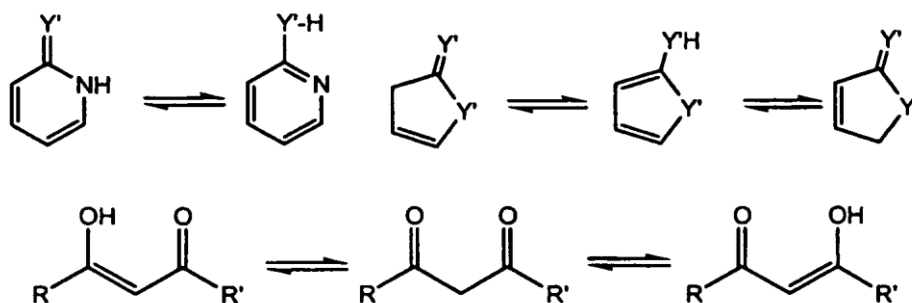
La memoria descriptiva y las reivindicaciones contienen listado de especies usando el lenguaje “seleccionado a partir de... y ...” y “es ... o ...” (denominado algunas veces como grupos de Markush). Cuando este lenguaje se usa en esta aplicación, a menos que se establezca otra cosa ello se entiende que incluye el grupo como un todo, o cualesquiera miembros individuales del mismo, o cualesquiera subgrupos del mismo. El uso de este lenguaje es meramente para propósitos de abreviado y no se entiende que limite en modo alguno la eliminación de elementos individuales o subgrupos según se necesite.

“Tratar” y “Tratamiento”, incluyen cualquier efecto, por ejemplo, disminuir, reducir, modular, o eliminar, que dé como resultado la mejora de la afección, enfermedad, trastorno, etc. e incluye tratamiento preventivo y reactivo.

“Sal farmacéuticamente aceptable” quiere significar una sal preparada por medios convencionales y que se conocen bien por los expertos en la técnica. Las “sales farmacéuticamente aceptables” incluyen sales básicas de ácidos inorgánicos y orgánicos, incluyendo pero no limitados a ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido málico, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fenilacético, ácido mandélico y similares. Cuando los compuestos de la invención incluyen una función ácida tal como un grupo carboxi, después pares de cationes farmacéuticamente aceptables adecuados para el grupo carboxi se conocen bien por los expertos en la técnica e incluyen cationes alcalinos, alcalinotérreos, de amonio, de amonio cuaternario y similares. Para ejemplos adicionales de “sales farmacológicamente aceptables”, véase *infra* y Berge *et al.*, J. Pharm. Sci. 66:1 (1977).

Se debe hacer notar que la estructura de algunos de los compuestos de la invención incluye átomos de carbono asimétricos. Se entenderá de acuerdo con ello que los isómeros que surgen de tal asimetría (*por ejemplo*, todos los enantiómeros y diastereómeros) están incluidos dentro del alcance de la invención, a menos que se indique lo contrario. Tales isómeros se pueden obtener en forma sustancialmente pura por técnicas de separación clásicas y por síntesis controlada estereoquímicamente. Los alquenos pueden incluir bien la geometría E o bien la geometría Z, donde sea apropiado.

Debehacerse notar que los compuestos de la invención pueden contener grupos que pueden existir en formas tautómeras, tales como grupos heterocicilamino sustituidos con heteroátomos (Y' = O, S, NR) y similares, que están ilustrados en los siguientes ejemplos:



y a través de una forma que se llama, describe, muestra y/o reivindica en el presente documento, todas las formas tautómeras se desea que están inherentemente incluidas en tal nombre, descripción, presentación y/o reivindicación.

“CE₅₀ de un agente” incluida la concentración de un agente en la que una actividad dada, incluyendo la unión de esfingosina u otro ligando de un receptor y/o una actividad funcional de un receptor S1P (*por ejemplo*, una actividad de señalización), es el 50 % de la máxima para ese receptor SP1. Expresado de otro modo, la CE₅₀ es la concentración de agente que da una activación del 50 %, cuando se ajusta la activación al 100 % a la cantidad de actividad del receptor S1P que no se incrementa con la adición de más ligando/agonista y la activación al 0 % se ajusta a la cantidad de actividad en el ensayo en ausencia de ligando/agonista añadido.

“Purificada” y términos similares se refieren al aislamiento de una molécula o compuesto en una forma que está sustancialmente libre de contaminantes normalmente asociados con la molécula o compuesto en un ambiente nativo o natural.

“Inmunomodulación” incluye efectos en el funcionamiento del sistema inmune e incluye tanto la potenciación de una respuesta inmune como la supresión de la respuesta inmune.

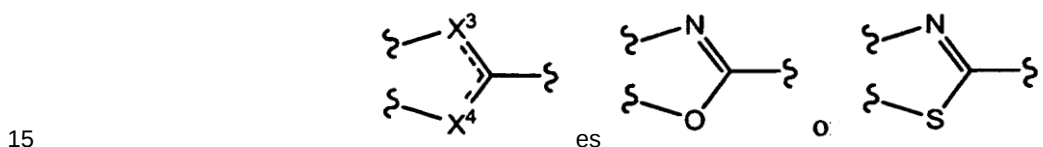
Una “cantidad efectiva” incluye una cantidad suficiente para producir un efecto seleccionado. Por ejemplo, una cantidad efectiva de un agonista de receptor S1P1 es una cantidad que disminuye la actividad de señalización de la célula del receptor S1P1.

“Farmacéuticamente aceptable” se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción perjudicial cuando se administran a un animal, o a un ser humano, según sea apropiado.

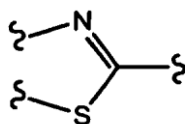
- 5 “Vehículo farmacéuticamente aceptable” incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la técnica. Salvo en la medida en que cualesquiera medios o agentes convencionales sean incompatibles con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. Los ingredientes activos suplementarios se pueden incorporar también dentro de las composiciones.
- 10 El término “L es un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene 0, 1 o 2 átomos seleccionados de N, O y S” quiere significar que L es anillo carbocíclico saturado (anillo con solamente átomos de anillo de carbono) que tiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono en los que 0, 1, o 2 átomos de carbono de anillo pueden estar reemplazados por N, O o S.

Realizaciones

(I) En una realización, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que:



preferentemente



- 20 Dentro de este grupo, en un grupo de compuestos X^1 es N y X^2 y X^5 son CH. Dentro de este grupo, otro grupo de compuestos es aquel en el que X^1 y X^2 son CH y X^5 es N. Dentro del grupo (I) y los grupos contenidos en el mismo, en un grupo de compuestos n es 0. Dentro del grupo (I) y los grupos contenidos en el mismo, en un grupo de compuestos m es 0 y o es 1 o 2.

- 25 (a) Dentro de la realización anterior (I) y los grupos contenidos en la misma, en un grupo de compuestos L es un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros saturado, preferentemente anillo de 3, 4, o 5 miembros, estando el anillo sustituido con 0, 1 o 2 grupos seleccionados de F, Cl, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , OH, -Oalquilo C_{1-4} , y -Ohaloalquilo C_{1-4} . Dentro de este grupo, en un grupo de compuestos, L es ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, preferentemente ciclopropilo. Dentro de este grupo, en un grupo de compuestos, R^1 es metilo, fluoro, hidroxilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi.

- 30 (b) Dentro de la realización anterior (I) y los grupos contenidos en la misma, en otro grupo de compuestos L es un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 átomos seleccionados de N, O o S y estando el anillo sustituido con 0, 1 o 2 grupos seleccionados de F, Cl, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , OH, -Oalquilo C_{1-4} , y -Ohaloalquilo C_{1-4} . Dentro de este grupo, en un grupo de compuestos, L es piperidinilo, tetrahidropiranilo u oxetanilo. Dentro de este grupo, en un grupo de compuestos, R^1 es metilo, fluoro, hidroxilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi.

- 35 (II) En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que L es un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros saturado, estando el anillo sustituido con 0, 1 o 2 grupos seleccionados de F, Cl, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , OH, -Oalquilo C_{1-4} y -Ohaloalquilo C_{1-4} . Dentro de este grupo, en un grupo de compuestos, L es ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, preferentemente ciclopropilo. Dentro de este grupo, en un grupo de compuestos, R^1 es metilo, fluoro, hidroxilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi. Dentro de este grupo, y los grupos contenidos en el mismo, en un grupo de compuestos, R^3 es F, Cl, amino o alquilo C_{1-4} donde el alquilo es lineal o ramificado y saturado, preferentemente R^3 es fluoro, amino, metilo.
- 40

- 45 (i) Dentro de las realizaciones I, I(a), I(b), y II, y los grupos contenidos en las mismas, en una realización, A es fenilo sustituido con grupo R^1 como se define en el Sumario. Dentro de estos grupos, en otro grupo de compuestos R^1 está seleccionado de F, Cl, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , OH, -Oalquilo C_{1-4} y -Ohaloalquilo C_{1-4} donde el grupo alquilo en los grupos listados anteriores es lineal o ramificado y saturado. Preferentemente, R^1 es metilo, fluoro, hidroxilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi. Preferentemente, A es fenilo o fenilo sustituido en la posición 2 con fluoro, o fenilo sustituido en la posición 4 con fluoro o hidroxilo, siendo el átomo de carbono del anillo fenilo unido a L la posición 1. Dentro de este grupo, y los grupos contenidos en el

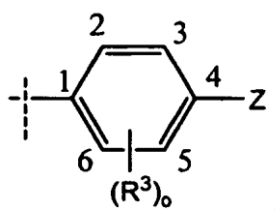
mismo, en un grupo de compuestos, R^3 es F, Cl, amino o alquilo C_{1-4} donde el alquilo es lineal o ramificado y saturado, preferentemente R^3 es fluoro, amino, metilo.

(ii) Dentro de las realizaciones I, I(a), I(b), y II, y los grupos contenidos en el mismo, en otra realización, los compuestos de Fórmula (I) son aquellos en los que A es cicloalquilo sustituido con grupo R^1 como se define en el Sumario. Dentro de estos grupos, en un grupo de compuestos, A es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo y R^1 está seleccionado de F, Cl, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , OH, -Oalquilo C_{1-4} , y -Ohaloalquilo C_{1-4} donde el grupo alquilo en los grupos anteriores es lineal o ramificado y saturado, preferentemente fluoro si R^1 está presente. Preferentemente, R^1 es metilo, fluoro, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi o trifluorometoxi. Preferentemente, A es ciclopropilo, ciclohexilo disustituido en la posición 4 con dos átomos de flúor, o ciclopentilo disustituido en la posición 3 con dos átomos de flúor, siendo el átomo de carbono del anillo fenilo unido a L la posición 1. Dentro de este grupo, y los grupos contenidos en el mismo, en un grupo de compuestos, R^3 es F, Cl, amino o alquilo C_{1-4} donde el alquilo es lineal o ramificado y saturado, preferentemente R^3 es fluoro, amino, metilo.

(iii) Dentro de las realizaciones I, I(a), I(b), y II, y los grupos contenidos en el mismo, en otro grupo de compuestos, A es heterociclilo de cinco o seis miembros, preferentemente, A es tetrahidropiraniilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, sustituido con grupo R^1 como se define en el Sumario. Dentro de este grupo, en un grupo de compuestos R^1 está seleccionado de F, Cl, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , OH, -Oalquilo C_{1-4} y -Ohaloalquilo C_{1-4} donde el grupo alquilo en los grupos anteriores es lineal o ramificado y saturado. Preferentemente, R^1 es metilo, fluoro, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi o trifluorometoxi. Preferentemente, A es tetrahidropiraniilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo y m es 0. Dentro de este grupo, y los grupos contenidos en el mismo, en un grupo de compuestos, R^3 es F, Cl, amino o alquilo C_{1-4} donde el alquilo es lineal o ramificado y saturado, preferentemente R^3 es fluoro, amino, metilo.

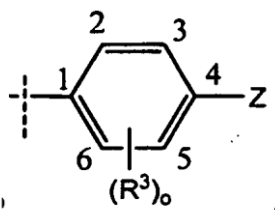
(iv) Dentro de las realizaciones I, I(a), I(b), y II, y los grupos contenidos en la misma, en otro grupo de compuestos, A es heteroarilo de cinco o seis miembros, preferentemente, A es piridinilo, tienilo, pirimidinilo, furanilo, o pirrolilo, sustituido con grupo R^1 como se define en el Sumario. Dentro de este grupo, en un grupo de compuestos R^1 está seleccionado de F, Cl, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , OH, -Oalquilo C_{1-4} y -Ohaloalquilo C_{1-4} donde el grupo alquilo en los grupos anteriores es lineal o ramificado y saturado. Preferentemente, R^1 es metilo, fluoro, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi o trifluorometoxi. Preferentemente, A es piridinilo, tienilo, pirimidinilo, furanilo, o pirrolilo, y m es 0. Dentro de este grupo, y los grupos contenidos en el mismo, en un grupo de compuestos, R^3 es F, Cl, amino o alquilo C_{1-4} donde el alquilo es lineal o ramificado y saturado, preferentemente R^3 es fluoro, amino, metilo.

(A) Dentro de las realizaciones I, I(a), I(b), I(a)(i), I(a)(ii), I(a)(iii), I(a)(iv), I(b)(i), I(b)(ii), I(b)(iii), I(b)(iv), II, I(i), I(ii), I(iii), I(iv), II(i), II(ii), II(iii), y II(iv), y los grupos contenidos en las mismas, en un grupo de compuestos, en el grupo



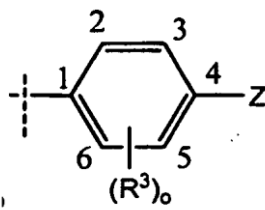
Z es cicloalquilo sustituido con amino, monoalquilamino o dialquilamino; o cicloalquilalquilo sustituido con uno o dos carboxi, preferentemente Z es 1-aminocicloprop-1-ilo, 1-metilaminocicloprop-1-ilo, 4-carboxiciclobutilmetilo, (cis)-3-carboxiciclobutilmetilo, (trans)-3-carboxiciclobutilmetilo, o 3,3-dicarboxiciclobutilmetilo. Dentro de este grupo, en un grupo de compuestos n es 0 y R^3 es fluoro, amino, o metilo y o es 1 o 2, preferentemente o es 1, y R^3 es fluoro y está unido a la posición 2 del anillo fenilo.

(B) Dentro de las realizaciones I, I(a), I(b), I(a)(i), I(a)(ii), I(a)(iii), I(a)(iv), I(b)(i), I(b)(ii), I(b)(iii), I(b)(iv), II, I(i), I(ii), I(iii), I(iv), II(i), II(ii), II(iii), y II(iv), y los grupos contenidos en las mismas, en otro grupo de compuestos, en el grupo



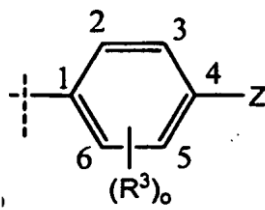
Z es amino monosustituido, amino disustituido o Sulfonilamino. Dentro de este grupo, en un grupo de compuestos n es 0 y R^3 es fluoro, amino, o metilo y o es 1 o 2, preferentemente o es 1 y R^3 es fluoro y está unido a la posición 2 del anillo fenilo.

(C) Dentro de las realizaciones I, I(a), I(b), I(a)(i), I(a)(ii), I(a)(iii), I(a)(iv), I(b)(i), I(b)(ii), I(b)(iii), I(b)(iv), II, I(i), I(ii), I(iii), I(iv), II(i), II(ii), II(iii), y II(iv), y los grupos contenidos en las mismas, en otro grupo de compuestos, en el grupo



Z es heterocicloamino, heterocicloaminoalquilo, heterocicloaminocarbonilo, heterocicloaminooxi, o heteroaralquilo. Dentro de este grupo, en un grupo de compuestos, el anillo heterocicloamino en los grupos listados antes es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, o azetidínulo, cada anillo sustituido como se define en la sección de definiciones. Preferentemente, Z es 1-(3-carboxiazetidín-1-il)-etilo, R-1-(3-carboxiazetidín-1-il)etilo, S-1-(3-carboxiazetidín-1-il)-etilo, (2S,4R)-2-carboxi-4-hidroxipirrolidín-4-ilo, (2R,4R)-2-carboxipirrolidín-4-ilo, (2S,4R)-2-carboxi-1-metilpirrolidín-4-ilo, (2S,4R)-2-carboxipirrolidín-4-ilo, 4-carboximidazol-1-ilmetilo, (2S,4R)-2-carboxipirrolidín-4-iloxi, 3-hidroxiazetidín-1-ilmetilo, 3-carboximetilazetidín-1-ilmetilo, 3-fluoroazetidín-1-ilmetilo, azetidín-1-ilmetilo, 2-oxopirrolidín-1-ilo, 3,3-difluoroazetidín-1-ilmetilo, 3-carboxipirazol-1-ilmetilo, 4-carboxipirazol-1-ilmetilo, 5-carboxipirazol-1-ilmetilo, azetidín-1-ilcarbonilo, 3-carboxiazetidín-1-ilcarbonilo, morfolín-4-ilcarbonilo, (2S,4S)-2-hidroximetilpirrolidín-4-ilo, 3R-carboxipirrolidín-1-ilcarbonilo, 3R-carboxipiperidín-1-ilcarbonilo, o 5-carboximidazol-1-metilo. Dentro de este grupo, y grupos contenidos en el mismo, en un grupo de compuestos, n es 0 y R^3 es fluoro, amino, o metilo y o es 1 o 2, preferentemente o es 1 y R^3 es fluoro y está unido a la posición 2 del anillo fenilo.

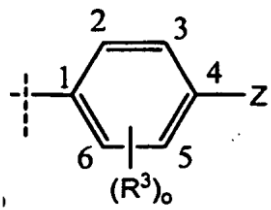
(D) Dentro de las realizaciones I, I(a), I(b), I(a)(i), I(a)(ii), I(a)(iii), I(a)(iv), I(b)(i), I(b)(ii), I(b)(iii), I(b)(iv), II, I(i), I(ii), I(iii), I(iv), II(i), II(ii), II(iii), y II(iv), y los grupos contenidos en las mismas, en otro grupo de compuestos, en el grupo



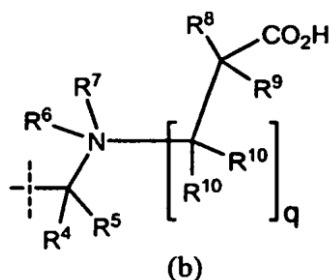
Z es carboxialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialquilo sustituido, hidroxialcoxi, hidroxialcoxi sustituido, aminoalquilo, aminoalcoxi, carboxialquilo, carboxialquilo sustituido, carboxialcoxialquilo, carboxialcoxialquilo sustituido, aminocarbonilo o acilamino. Dentro de este grupo, en un grupo de compuestos R^3 es fluoro, amino, metilo y o es 1 o 2. Dentro de este grupo, y grupos contenidos en el mismo, en un grupo de compuestos, Z es carboximetilNHCO-, 2-carboxietilNHCO-, 3-carboxipropilNHCO-, 2-carboxietilNHCH₂-, 1-(2-carboxietilNH)etilo, 1R-(2-carboxietilNH)etilo, 1S-(2-carboxietilNH)etilo, R-3-amino-3-carboxibutilo, 3-amino-3-CH₂OP(O)(OH)₂-4-hidroxibutilo, S-2-carboxi-2-hidroxietilCONH-, R-1-amino-2-carboxietilCONH-, S-1-amino-2-carboxietilCONH-, R-2-hidroxi-2-carboxietilCONH-, R-1-hidroxi-2-carboxietilCONH-, 3-amino-3-carboxipropilo, R-2-amino-2-carboxietilCONH-, S-2-amino-2-carboxietilCONH-, 2-(carboximetilamino)etilo, S-1-hidroxi-2-carboxietilCONH-, S-3-amino-3-carboxibutilo, 2-HOC(O)C(O)NH-etilo, 3-carboxipropilamino, 2-carboxietilamino, R-1-aminoetilo, 3-carboxipropilo, 3R-gliceriloxi, 3S-gliceriloxi, 2-amino-3-hidroxipropilo, 2-amino-2-hidroximetil-3-hidroxipropilo, 2-acetilaminoetilo, 2-hidroxietilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilNHCO-, S-1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometilCONH-, 2-hidroximetil-3-hidroxipropilo, 2-metoxietilNHCO-, 2-aminoetilo, ciclopropilNHCO-, 1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetilo, R-1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetilo, 2-dimetilaminoetilo, 1-amino-1-metiletilo, 2-hidroxietilN(CH₃)CO-, 2-metilsulfonilaminoetilo, 2-metoxietilN(CH₃)CO-, 1-amino-2,2,2-trifluoroetilo, R-3-amino-3-carboxipropil-, S-3-amino-3-carboxipropilo, 2-carboxietilo, (S)-1-aminoetilo, 3-amino-3-hidroximetil-4-hidroxibutilo, 3-carboxipropilaminometilo, 2-amino-2-carboxietilo, 3-(azetidín-1-il)propilaminometilo, S-CH₂NHCH(CH₃)CO₂H, R-CH₂NHCH(CH₃)CO₂H, (1-carboxiciclopropil)aminometilo, -CH₂NHC(CH₃)₂CO₂H, carboximetiloximetilo, 1-hidroxietilo, -CH₂NHC(CH₃)₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCH(CH₃)CH₂CO₂H, -CH(CH₃)NHCH(CH₃)CH₂CO₂H, S-CH₂NHCH(CH₃)-CH₂CO₂H, R-

5 $\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $(3S,1R)\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $(3R,1S)\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$, $S\text{-CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$, $R\text{-CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$, $S\text{-(CH}_2)_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$, $\text{-CONHC(CH}_3)_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $\text{-CON(CH}_3)_2\text{-(CH}_2)_2\text{COOH}$, $\text{-CONHCH(CH}_3)_2\text{COOH}$, $\text{-NHCO(CH}_2)_2\text{COOH}$, $\text{-CH}_2\text{NHCH}_2\text{COOH}$, o $\text{-CONHCH(CH}_3)_2\text{CH}_2\text{COOH}$. Dentro de este grupo, y grupos contenidos en el mismo, en un grupo de compuestos, n es 0 y R^3 es fluoro, amino, o metilo y o es 1 o 2, preferentemente o es 1 y R^3 es fluoro y está unido a la posición 2 del anillo fenilo.

(E) Dentro de las realizaciones I, I(a), I(b), I(a)(i), I(a)(ii), I(a)(iii), I(a)(iv), I(b)(i), I(b)(ii), I(b)(iii), I(b)(iv), II, I(i), I(ii), I(iii), I(iv), II(i), II(ii), II(iii), y II(iv), y los grupos contenidos en las mismas, en otro grupo de compuestos, en el grupo



Z es un grupo de fórmula (b):



en la que:

q es 0, 1 o 2;

15 R^4 está seleccionado de H, haloalquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-6} ; preferentemente H o alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; preferentemente R^4 es H o metilo;

R^5 está seleccionado de H, haloalquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-4} ; preferentemente H o alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; preferentemente R^5 es H o metilo; o

20 R^4 y R^5 forman juntos un anillo carbocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido con 0, 1 o 2 grupos seleccionados de F, Cl, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , OH, -Oalquilo C_{1-4} , y -Ohaloalquilo C_{1-4} ; preferentemente R^4 y R^5 forma juntos ciclopropilo;

R^6 es una pareja solitaria de electrones u O;

R^7 es H o alquilo C_{1-6} ; preferentemente H o alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; preferentemente R^7 es H o metilo;

25 R^8 está seleccionado de H, F, Cl, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , OH, -Oalquilo C_{1-4} , y -Ohaloalquilo C_{1-4} ; preferentemente H o alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; preferentemente R^8 es H o metilo; o

R^7 y R^8 juntos está seleccionadon de $\text{-(CR}^{10}\text{R}^{10})\text{-}$, $\text{-(CR}^{10}\text{R}^{10})\text{O-}$, $\text{-O(CR}^{10}\text{R}^{10})\text{-}$, $\text{-(CR}^{10}\text{R}^{10})(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})\text{-}$, y $\text{-(CR}^{10}\text{R}^{10})_3\text{-}$; preferentemente R^7 y R^8 juntos son $\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-(CH}_2)_2\text{-}$ o $\text{-(CH}_2)_3\text{-}$;

30 R^9 está seleccionado de H, F, haloalquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-4} , OH y Oalquilo C_{1-4} ; o R^8 y R^9 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo; preferentemente R^9 es H; y

cada R^{10} en cada caso está seleccionado de forma independiente de H, F, Cl, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , OH, -Oalquilo C_{1-4} , y -Ohaloalquilo C_{1-4} ; preferentemente H o alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; preferentemente R^{10} es H o metilo.

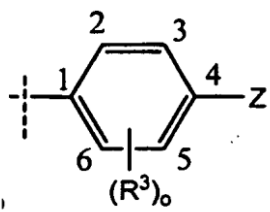
Dentro de este grupo de compuestos, en un grupo de compuestos:

35 q es 0, 1 o 2;

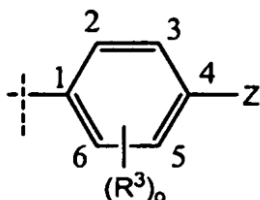
- R^4 está seleccionado de H, haloalquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-6} ; preferentemente o alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; preferentemente R^4 es H o metilo;
- R^5 está seleccionado de H, haloalquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-4} ; preferentemente o alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; preferentemente R^5 es H o metilo;
- 5 R^6 es una pareja solitaria de electrones u O;
- R^7 es H o alquilo C_{1-6} ; preferentemente o alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; preferentemente R^7 es H o metilo;
- R^8 está seleccionado de H, F, Cl, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , OH, -Oalquilo C_{1-4} y -Ohaloalquilo C_{1-4} ; preferentemente o alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; preferentemente R^8 es H o metilo;
- 10 R^9 está seleccionado de H, F, haloalquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-4} , OH y Oalquilo C_{1-4} ; preferentemente o alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; preferentemente R^9 es H o metilo; y
- cada R^{10} en cada caso está seleccionado de forma independiente de H, F, Cl, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , OH, -Oalquilo C_{1-4} , y -Ohaloalquilo C_{1-4} ; preferentemente o alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; preferentemente R^{10} es H o metilo.
- 15 Dentro de este grupo de compuestos, en otro grupo de compuestos:
- q es 0, 1 o 2;
- R^4 y R^5 forman juntos un anillo carbocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido con 0, 1 o 2 grupos seleccionados de F, Cl, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , OH, -Oalquilo C_{1-4} , y -Ohaloalquilo C_{1-4} ; preferentemente R^4 y R^5 forman juntos ciclopropilo;
- 20 R^6 es una pareja solitaria de electrones u O;
- R^7 es H o alquilo C_{1-6} ; preferentemente o alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; preferentemente R^7 es H o metilo;
- R^8 está seleccionado de H, F, Cl, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , OH, -Oalquilo C_{1-4} , y -Ohaloalquilo C_{1-4} ; preferentemente o alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; preferentemente R^8 es H o metilo;
- 25 R^9 está seleccionado de H, F, haloalquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-4} , OH y Oalquilo C_{1-4} ; preferentemente o alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; preferentemente R^9 es H o metilo; y
- cada R^{10} en cada caso está seleccionado de forma independiente de H, F, Cl, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , OH, -Oalquilo C_{1-4} , y -Ohaloalquilo C_{1-4} ; preferentemente o alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; preferentemente R^{10} es H o metilo.
- 30 Dentro de este grupo de compuestos, en otro grupo más de compuestos:
- q es 0, 1 o 2;
- R^4 está seleccionado de H, haloalquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-6} ; preferentemente o alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; preferentemente R^4 es H o metilo;
- R^5 está seleccionado de H, haloalquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-4} ; preferentemente o alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; preferentemente R^5 es H o metilo;
- 35 R^6 es una pareja solitaria de electrones u O;
- R^7 y R^8 juntos está seleccionados de $-(CR^{10}R^{10})-$, $-(CR^{10}R^{10})O-$, $-O(CR^{10}R^{10})-$, $-(CR^{10}R^{10})(CR^{10}R^{10})-$, y $-(CR^{10}R^{10})_3-$; preferentemente R^7 y R^8 juntos son $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_3-$;
- R^9 está seleccionado de H, F, haloalquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-4} , OH y 2 Oalquilo C_{1-4} ; preferentemente o alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; preferentemente R^9 es H o metilo; y
- 40 cada R^{10} en cada caso está seleccionado de forma independiente de H, F, Cl, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , OH, -Oalquilo C_{1-4} , y -Ohaloalquilo C_{1-4} ; preferentemente o alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; preferentemente R^{10} es H o metilo.
- Dentro de este grupo, y los grupos contenidos en las mismas, en un grupo de compuestos, n es 0 y R^3 es fluoro, amino, o metilo y o es 1 o 2 y Z es 3-carboxiazetidín-1-ilmetilo, 3-carboxi-3-hidroxiacetidín-1-ilmetilo, 3-carboxi-3-fluoroacetidín-1-ilmetilo, 3-carboxipirrolidín-1-ilmetilo, R-3-carboxipirrolidín-1-ilmetilo, S-3-carboxipirrolidín-1-ilmetilo, 1R,3S-3-carboxi-N-oxoacetidín-1-ilmetilo, 1S,3R-3-carboxi-N-oxoacetidín-1-
- 45

ilmetilo, R-1-(3-carboxiazetidín-1-il)-etilo, S-1-(3-carboxiazetidín-1-il)-etilo, 1-(2-carboxietilamino)-1-metiletilo, (2S,4R)-2-carboxi-4-hidroxipirrolidín-4-ilo, R-2-carboxiazetidín-1-ilmetilo, S-2-carboxiazetidín-1-ilmetilo, R-2-carboxipirrolidín-1-ilmetilo o S-2-carboxipirrolidín-1-ilmetilo. Dentro de este grupo, y grupos contenidos en el mismo, en un grupo de compuestos, preferentemente o es 1 y R^3 es fluoro y está unido a la posición 2 del anillo fenilo y Z es 3-carboxiazetidín-1-ilmetilo, 3-carboxipirrolidín-1-ilmetilo, R-3-carboxipirrolidín-1-ilmetilo o S-3-carboxipirrolidín-1-ilmetilo.

(F) Dentro de las realizaciones I, I(a), I(b), I(a)(i), I(a)(ii), I(a)(iii), I(a)(iv), I(b)(i), I(b)(ii), I(b)(iii), I(b)(iv), II, I(i), I(ii), I(iii), I(iv), II(i), II(ii), II(iii), y II(iv), y los grupos contenidos en las mismas, en otro grupo de compuestos, en el grupo

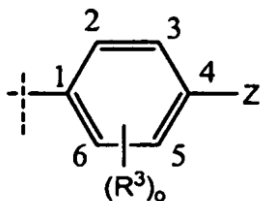


Z es cuando R^3 está en átomo de carbono del anillo fenilo que es adyacente al carbono que lleva Z, y R^3 y Z pueden combinarse formando $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NR}^{11}-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{11}-$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{11}\text{CH}_2-$, $-\text{N}=\text{CR}^{11}-\text{NH}-$, o $-\text{N}=\text{CH}-\text{NR}^{11}-$, donde R^{11} está seleccionado de hidrógeno, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo sustituido o carboxialquilo sustituido; o aminocarbonilo. Dentro de este grupo, en un grupo de compuestos R^3 es fluoro, amino, metilo y o es 1 o 2. Dentro de este grupo, y grupos contenidos en el mismo, en un grupo de compuestos



es 2-carboxietilindol-5-ilo, indol-5-ilo, 3-carboxipropilindol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, 1-carboximetilindol-5-ilo, 2-(2-carboxietil)-3,4-dihidro-2-(1H)-isoquinolin-6-ilo, 2-(carboximetil)-3,4-dihidro-2-(1H)-isoquinolin-6-ilo, 2-(2-carboxietil)-1,3-dihidro-2-(1H)-indol-5-ilo, 2-(carboximetil)-1,3-dihidro-2-(1H)-indol-5-ilo, 1-(2-carboxietil)-bencimidazol-6-ilo, o 1-(2-carboxietil)-bencimidazol-5-ilo. Dentro de este grupo, y grupos contenidos en el mismo, en un grupo de compuestos, n es 0 y R^3 es fluoro, amino, o metilo y o es 1 o 2, preferentemente o es 1 y R^3 es fluoro y está unido a la posición 2 del anillo fenilo.

(G) Dentro de las realizaciones I, I(a), I(b), I(a)(i), I(a)(ii), I(a)(iii), I(a)(iv), I(b)(i), I(b)(ii), I(b)(iii), I(b)(iv), II, I(i), I(ii), I(iii), I(iv), II(i), II(ii), II(iii), y II(iv), y los grupos contenidos en las mismas, en otro grupo de compuestos, en el grupo

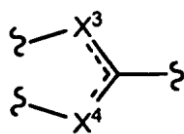


es 2-fluoro-4-(3-carboxiazetidín-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(3-carboxi-3-hidroxiazetidín-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(3-carboxi-3-fluoroazetidín-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(3-carboxipirrolidín-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(R-3-carboxipirrolidín-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(carboximetilNHCO-)fenilo; 2-fluoro-4-(2-carboxietilNHCO-)fenilo; 2-fluoro-4-(3-carboxipropilNHCO-)fenilo; 2-fluoro-4-(S-3-carboxipirrolidín-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(2-carboxietilNHCH₂-)fenilo; 2-fluoro-4-(1R,3S-3-carboxi-N-oxoazetidín-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(1S,3R-3-carboxi-N-oxoazetidín-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-[R-1-(3-carboxiazetidín-1-il)-etil]fenilo; 2-fluoro-4-[S-1-(3-carboxiazetidín-1-il)-etil]fenilo; 2-fluoro-4-(R-2-amino-2-carboxietilCONH-)fenilo; 2-fluoro-4-[(2R,4R)-2-carboxipirrolidín-4-il]fenilo; 2-fluoro-4-(S-1-hidroxi-2-carboxietilCONH-)fenilo; 2-fluoro-4-[(2S,4R)-2-carboxi-1-metilpirrolidín-4-il]fenilo; 2-fluoro-4-(S-3-amino-3-carboxibutil)fenilo; 2-fluoro-4-(R-3-amino-3-carboxibutil)fenilo; 2-fluoro-4-(3-amino-3-CH₂OP(O)(OH)₂-4-hidroxibutil)fenilo; 2-fluoro-4-(S-2-carboxi-2-hidroxietilCONH-)fenilo, 2-

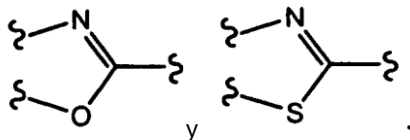
fluoro-4-(S-1-amino-2-carboxietilCONH-)fenilo, 2-fluoro-4-(R-1-amino-2-carboxietilCONH-)fenilo, 2-fluoro-4-(R-2-hidroxi-2-carboxietilCONH-)fenilo, 2-fluoro-4-(R-1-hidroxi-2-carboxietilCONH-)fenilo, 2-fluoro-4-[(2S,4R)-2-carboxi-4-hidroxi-pirrolidin-4-il]fenilo, 2-fluoro-4-[(2S,4R)-2-carboxipirrolidin-4-il]fenilo; 1-(2-carboxietil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo); 2-fluoro-4-(4-carboxiimidazol-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(cis-3-carboxiciclopropilamino)-fenilo; 4-(2-carboxietilamino)-fenilo; 2-fluoro-4-(3-hidroxiacetidin-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(trans-3-carboxiciclopropilamino)-fenilo; 2-fluoro-4-(2-HOC(O)C(O)NH-etil)-fenilo; 2-fluoro-4-(3-carboxipropil-amino)-fenilo; 2-fluoro-4-(3-carboximetilacetidin-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(2-carboxietilamino)-fenilo; 2-fluoro-4-(4-carboxipirazol-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-[(2S,4R)-2-carboxipirrolidin-4-iloxi]fenilo; 2-fluoro-4-(R-2-carboxiazetidin-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(S-2-carboxiazetidin-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(R-1-aminoetil)fenilo; 2-fluoro-4-(3-carboxipropil)fenilo; 1-(2-carboxietil)indol-5-ilo; 3,5-dimetil-4-(3R-gliceriloxi)fenilo; 2-fluoro-4-(R-2-carboxipirrolidin-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(2-dimetilaminoetil)-fenilo; 2-fluoro-4-(3-fluoroacetidin-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(S-2-carboxipirrolidin-1-ilmetil)fenilo; 3-carboxipropilindol-5-ilo; 3,5-dimetil-4-(3S-gliceriloxi)fenilo; 2-fluoro-4-(1-metilaminocicloprop-1-il)fenilo; 3,5-dimetil-4-(azetidin-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(2-amino-3-hidroxi-propil)fenilo; 2-fluoro-4-(2-amino-2-hidroxiacetil-3-hidroxi-propil)fenilo; 2-fluoro-4-(2-acetilaminoetil)-fenilo; indol-5-ilo; 3,5-dimetil-4-[(3-azetidin-1-ilpropil)aminometil]-fenilo; 4-(hidroximetil)-3-metilfenilo; 2-fluoro-4-(2-hidroxi-etil)fenilo; 3,5-dimetil-4-(hidroximetil)fenilo; 2-fluoro-4-(2-hidroxi-etilNHCO-)fenilo; 2-fluoro-4-(N,N-bis-metilsulfonilamino)fenilo; 2-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilo; 2-fluoro-4-(1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil)-fenilo; 3-metil-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil)fenilo, 3,5-dimetil-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil)fenilo, 2-metil-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil)fenilo, 2-fluoro-4-(azetidin-1-ilmetil)fenilo, 2-fluoro-4-(1-amino-1-metiletil)fenilo, 2-fluoro-4-[1-(2-carboxietilamino)-1-metiletil]-fenilo, 2-fluoro-4-[R-1-(3-carboxiazetidin-1-il)propil]fenilo, 2-fluoro-4-[S-(3-carboxiazetidin-1-il)propil]fenilo, 2-fluoro-4-(S-1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil)-fenilo; 2-fluoro-4-(trifluorometilCONH-)fenilo; 2-fluoro-4-(2-hidroxiacetil-3-hidroxi-propil)fenilo; 2-fluoro-4-(2-metoxietilNHCO-)fenilo; 4-hidroxiacetil-2-metilfenilo; 2-fluoro-4-(3,3-difluoroacetidin-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(2-aminoetil)fenilo; 2-fluoro-4-(3-carboxipirazol-1-ilmetil)fenilo; 4-hidroxiacetil-fenilo; 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo; 2-fluoro-4-(4-carboxiciclobutilmetil)-fenilo; 2-fluoro-4-(ciclopropilNHCO-)fenilo; 2-fluoro-4-(2-carboxietilSO₂NH)-fenilo; 2-fluoro-4-(5-carboxipirazol-1-il-metil)fenilo; 2-fluoro-4-(cis)-3-carboxiciclobutilmetil]fenilo; 2-fluoro-4-(R-1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil)fenilo; 1-carboximetilindol-5-ilo; 2-fluoro-4-(2-hidroxi-etilN(CH₃)CO-)fenilo; 2-fluoro-4-(trans)-3-carboxiciclobutilmetil]fenilo; 2-fluoro-4-(2-metilsulfonilaminoetil)-fenilo; 2-fluoro-4-(3,3-dicarboxiciclobutil-metil)p-etilN(CH₃)CO-)fenilo; 2-fluoro-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenilo; 2-fluoro-4-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)fenilo; 2-fluoro-4-(R-3-amino-3-carboxipropil)-fenilo; 2-fluoro-4-(S-3-amino-3-carboxipropil)-fenilo; 2-fluoro-4-hidroxiacetilfenilo; 2-fluoro-4-(1R-(2-carboxietilNH)etil)fenilo, 2-fluoro-4-(1S-(2-carboxietilNH)etil)fenilo, 2-fluoro-4-(1-(2-carboxietilNH)etil)-fenilo, 1S-(2-carboxietilNH)etil-2-fluoro-2-carboxietil-fenilo; 4-[(S)-1-aminoetil]-2-fluorofenilo; 2-fluoro-4-(3-amino-3-hidroxiacetil-4-hidroxi-butil)fenilo; 2-fluoro-4-[(2S,4S)-2-hidroxiacetilpirrolidin-4-il]-fenilo; 4-(3-carboxiazetidin-1-il-metil)fenilo; 2-fluoro-4-(S-CH₂NHCH(CH₃)CO₂H)-fenilo; 2-fluoro-4-(R-CH₂NHCH(CH₃)CO₂H)-fenilo; 2-fluoro-4-[(1-carboxiciclopropil)-aminometil]-fenilo; 2-fluoro-4-(CH₂NHC(CH₃)₂CO₂H)-fenilo; 2-(2-carboxietil)-3,4-dihidro-2-(1H)-isoquinolin-6-ilo; 2-(carboximetil)-3,4-dihidro-2-(1H)-isoquinolin-6-ilo; 2-fluoro-4-(carboximetiloximetil)-fenilo; 2-fluoro-4-(1-hidroxi-etil)fenilo; 2-fluoro-4-(CH₂NHC(CH₃)₂CH₂CO₂H)-fenilo; 2-fluoro-4-(CH₂NHC(CH₃)₂CO₂H)-fenilo; 2-fluoro-4-(CH₂NHCH(CH₃)CH₂CO₂H)-fenilo; 2-fluoro-4-(S-CH₂NHCH(CH₃)CH₂CO₂H)-fenilo; 2-fluoro-4-(R-CH₂NHCH(CH₃)CH₂CO₂H)-fenilo; 2-fluoro-4-[(3S,1R)-CH(CH₃)NHCH(CH₃)CH₂CO₂H]-fenilo; 2-fluoro-4-[(3R,1S)-CH(CH₃)NHCH(CH₃)CH₂CO₂H]-fenilo; 2-fluoro-4-[CH₂CH(NH₂)CO₂H]-fenilo; 2-fluoro-4-[S-CH₂CH(NH₂)CO₂H]-fenilo; 2-fluoro-4-[R-CH₂CH(NH₂)CO₂H]-fenilo; 2-fluoro-4-[(S-CH₂)₂CH(NH₂)CO₂H]-fenilo; 2-fluoro-4-(3R-carboxipirrolidin-1-il-carbonil)fenilo; 2-fluoro-4-(3R-carboxipiperidin-1-il-carbonil)-fenilo; 2-fluoro-4-(3-carboxiazetidin-1-il-carbonil)fenilo; 2-fluoro-4-(CONHC(CH₃)₂CH₂-COOH)-fenilo; 2-fluoro-4-[CON(CH₃)(CH₂)₂COOH]-fenilo; 2-fluoro-4-(CONHCH(CH₃)-CH₂COOH)-fenilo; 2-fluoro-4-(NHCO(CH₂)₂COOH)-fenilo; 2-fluoro-4-(CH₂NHCH₂COOH)-fenilo; bencimidazol-5-ilo; 2-(2-carboxietil)-1,3-dihidro-2-(1H)-isoindol-5-ilo; 2-(carboximetil)-1,3-dihidro-2-(1H)-isoindol-5-ilo; 1-(2-carboxietil)-bencimidazol-6-ilo; 1-(2-carboxietil)-bencimidazol-5-ilo; o 2-fluoro-4-(CONHCH(CH₃)-CH₂COOH)-fenilo. Preferentemente, 2-fluoro-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil)fenilo; 4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil)fenilo, 3-metil-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil)fenilo, 2-metil-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil)fenilo, 2-amino-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil)fenilo, 2-fluoro-4-[R-1-(3-carboxiazetidin-1-il)-etil]fenilo, 2-fluoro-4-[S-1-(3-carboxiazetidin-1-il)-etil]fenilo, 2-fluoro-4-(R-3-carboxipirrolidin-1-ilmetil)fenilo, 2-fluoro-4-(S-3-carboxipirrolidin-1-ilmetil)fenilo, 2-fluoro-4-(2-carboxietilNHCH₂-)fenilo, 2-fluoro-4-[(2S,4R)-2-carboxi-1-metilpirrolidin-4-il]fenilo, 2-fluoro-4-[(2S,4R)-2-carboxipirrolidin-4-il]fenilo, 2-fluoro-4-(S-3-amino-3-carboxibutil)-fenilo, 2-fluoro-4-(R-3-amino-3-carboxibutil)-fenilo, 2-fluoro-4-[(S-CH₂)₂CH(NH₂)CO₂H]-fenilo, 2-fluoro-4-[(R-CH₂)₂CH(NH₂)CO₂H]-fenilo, 2-fluoro-4-[(1-carboxi)aminometil]-fenilo, 2-fluoro-4-(NHCO(CH₂)₂COOH)-fenilo, 2-fluoro-4-(S-2-carboxi-2-hidroxi-etilCONH-)fenilo, o 2-fluoro-4-(S-1-amino-2-carboxietilCONH-)fenilo. Dentro de este grupo, y grupos contenidos en el mismo, en un grupo de compuestos, n es 0 y R³ es fluoro, amino, o metilo y o es 1 o 2.

(IV). Dentro de los compuestos de Fórmula (Ia):

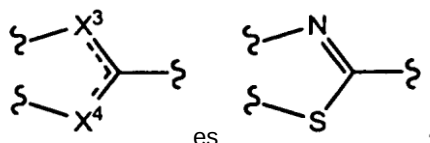
En una realización, en combinación con cualquiera de las anteriores o posteriores realizaciones,



está seleccionado de

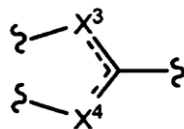


En otra realización, en combinación con cualquiera de las anteriores o posteriores realizaciones,

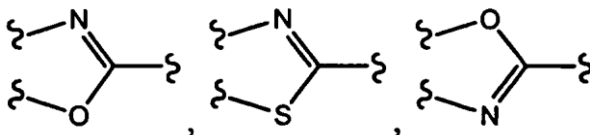


5

En otra realización, en combinación con cualquiera de las anteriores o posteriores realizaciones,

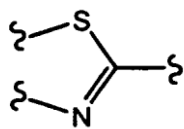


está seleccionado de



10

y



En otra realización, en combinación con cualquiera de las anteriores o posteriores realizaciones, X¹ es N; y X² es CH.

15

En otra realización, en combinación con cualquiera de las anteriores o posteriores realizaciones, X¹ es N; y X² es N.

En otra realización, en combinación con cualquiera de las anteriores o posteriores realizaciones, X¹ es CH; y X² es N.

20

En otra realización, en combinación con cualquiera de las anteriores o posteriores realizaciones, L es un anillo de 3, 4 o 5 miembros saturado sustituido con 0, 1 o 2 grupos seleccionados de F, Cl, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OH, Oalquilo C₁₋₄ y Ohaloalquilo C₁₋₄.

En otra realización, en combinación con cualquiera de las anteriores o posteriores realizaciones, L es un anillo de 3, 4 o 5 miembros saturado no sustituido.

25

En otra realización, en combinación con cualquiera de las anteriores o posteriores realizaciones, L es un anillo de 3, 4 o 5 miembros saturado sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de F, Cl, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OH, Oalquilo C₁₋₄ y Ohaloalquilo C₁₋₄.

En otra realización, en combinación con cualquiera de las anteriores o posteriores realizaciones, L es

ciclopropilo sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de F, Cl, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OH, Oalquilo C₁₋₄ y Ohaloalquilo C₁₋₄.

En otra realización, en combinación con cualquiera de las anteriores o posteriores realizaciones, L es ciclopropilo.

- 5 En otra realización, en combinación con cualquiera de las anteriores o posteriores realizaciones, m es 0 o 1; n es 0 o 1; y o es 1 o 2.

En otra realización, en combinación con cualquiera de las anteriores o posteriores realizaciones, m es 0.

En otra realización, en combinación con cualquiera de las anteriores o posteriores realizaciones, n es 0.

En otra realización, en combinación con cualquiera de las anteriores o posteriores realizaciones, o es 1 o 2.

- 10 En otra realización, en combinación con cualquiera de las anteriores o posteriores realizaciones, R⁷ y R⁸, cuando se toman juntos, forman un grupo que está seleccionado de -(CR¹⁰R¹⁰)-, -(CR¹⁰R¹⁰)O-, -O(CR¹⁰R¹⁰)- y -(CR¹⁰R¹⁰)(CR¹⁰R¹⁰)-.

En otra realización, en combinación con cualquiera de las anteriores o posteriores realizaciones, R⁷ y R⁸, cuando se toman juntos, forman un grupo que está seleccionado de -(CR¹⁰R¹⁰)- y -(CR¹⁰R¹¹)(CR¹⁰R¹⁰)-.

- 15 En otra realización, en combinación con cualquiera de las anteriores o posteriores realizaciones, R⁷ y R⁸, cuando se toman juntos, forman un grupo que es -(CR¹⁰R¹¹)-.

En otra realización, en combinación con cualquiera de las anteriores o posteriores realizaciones, R⁷ y R⁸, cuando se toman juntos, forman un grupo que es CH₂; q es 1; R⁹ es H; y R¹⁰ es H.

- 20 En otra realización, en combinación con cualquiera de las anteriores o posteriores realizaciones, R¹ está seleccionado de F, Cl, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OH, -Oalquilo C₁₋₄, y -Ohaloalquilo C₁₋₄ donde el grupo alquilo en los grupos anteriores es lineal o ramificado y saturado. Preferentemente, R¹ es metilo, fluoro, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi o trifluorometoxi.

En otra realización, en combinación con cualquiera de las anteriores o posteriores realizaciones, R¹ es F; R² es F; R³ es F; R⁴ es H; R⁵ es H; y R⁶ una pareja solitaria de electrones.

- 25 En otra realización, en combinación con cualquiera de las anteriores o posteriores realizaciones, R¹ es F; y m es 1.

En otra realización, en combinación con cualquiera de las anteriores o posteriores realizaciones, R² es F; y n es 1.

- 30 En otra realización, en combinación con cualquiera de las anteriores o posteriores realizaciones, R³ es F; y o es 1.

En otra realización, en combinación con cualquiera de las anteriores o posteriores realizaciones, R⁴ está seleccionado de haloalquilo C₁₋₃ y alquilo C₁₋₄; y R⁵ es H.

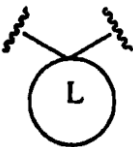
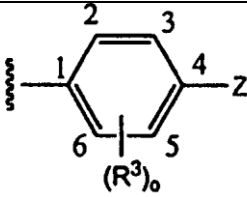
- 35 En otra realización, en combinación con cualquiera de las anteriores o posteriores realizaciones, R⁴ y R⁵ forman juntos un anillo carbocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido con 0, 1 o 2 grupos seleccionados de F, Cl, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OH, Oalquilo C₁₋₄ y Ohaloalquilo C₁₋₄.

En otra realización, en combinación con cualquiera de las anteriores o posteriores realizaciones, R⁴ y R⁵ forman juntos un anillo carbocíclico de 3 miembros sustituido con 0, 1 o 2 grupos seleccionados de F, Cl, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OH, Oalquilo C₁₋₄ y Ohaloalquilo C₁₋₄.

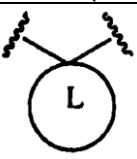
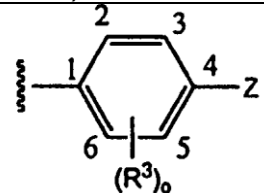
- 40 En otra realización, en combinación con cualquiera de las anteriores o posteriores realizaciones, R⁴ y R⁵ forman juntos ciclopropilo.

En otra realización, en combinación con cualquiera de las anteriores o posteriores realizaciones, R⁶ es una pareja solitaria de electrones.

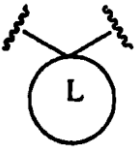
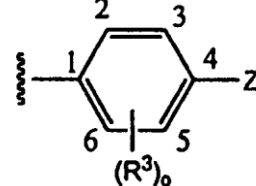
En otra realización, en combinación con cualquiera de las anteriores o posteriores realizaciones, R⁶ es O.

Comp. n.º	A			Sal
9	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(2-carboxietilNHCO-)fenilo	
10	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(3-carboxipropilNHCO-)fenilo	
11	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(S-3-carboxipirrolidin-1-ilmetil)fenilo	
12	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(2-carboxietilNHCH₂)fenilo	HCl
13	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[(1R,3S)-3-carboxi-N-oxoazetidin-1-ilmetil]fenilo	
14	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[(1S,3R)-3-carboxi-N-oxoazetidin-1-ilmetil]fenilo	
15	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[R-1-(3-carboxiazetidin-1-il)-etil]fenilo	
16	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[S-1-(3-carboxiazetidin-1-il)-etil]fenilo	
17	fenilo	ciclohexilo	2-fluoro-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil)fenilo	
18	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[1-(2-carboxietilNH)etil]fenilo	HCl
19	fenilo	oxetan-2-ilo	2-fluoro-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil) fenilo	
20	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(1-idroxi-2,2,2-trifluoroetil) fenilo	
21	fenilo	ciclopropilo	3-metil-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil) fenilo	
22	fenilo	ciclopropilo	3,5-dimetil-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil) fenilo	
23	fenilo	ciclopropilo	2-metil-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil) fenilo	
24	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(R-3-amino-3-carboxibutil)fenilo	
25	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(3-amino-3-CH₂OP(O)(OH)₂-4-idroxiutil) fenilo	
26	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(S-2-carboxi-2-idroxietilCONH-)fenilo	
27	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(S-1-amino-2-carboxietilCONH-)fenilo	TFA
28	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(R-1-amino-2-carboxietilCONH-)fenilo	TFA
29	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(R-2-idroxi 2-carboxietilCONH-)fenilo	
30	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(R-1-idroxi-2-carboxietilCONH-)fenilo	

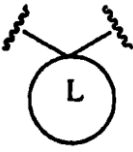
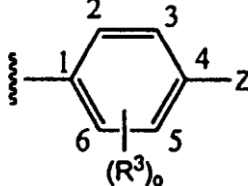
(continuación)

Comp. n.º	A			Sal
31	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[(2S,4R)-2-carboxi-4-hidroxipirrolidin-4-il]fenilo	TFA
32	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(R-3-amino-3-carboxipropil)fenilo	HCl
33	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(R-2-amino-2-carboxietilCONH-)fenilo	TFA
34	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(S-2-amino-2-carboxietilCONH-)fenilo	TFA
35	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(2-(carboximetilamino)etil)fenilo	
36	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[(2R,4R)-2-carboxipirrolidin-4-il]fenilo	
37	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(S-1-hidroxi-2-carboxietilCONH-)fenilo	
38	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[(2S,4R)-2-carboxi-1-metilpirrolidin-4-il]fenilo	TFA
39	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(S-3-amino-3-carboxibutil)fenilo	
40	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[(2S,4R)-2-carboxipirrolidin-4-il]fenilo	TFA
41	fenilo	ciclopropilo	1-(2-carboxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo	
42	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(4-carboxiimidazol-1-ilmetil)fenilo	HCl
43	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(cis-3-carboxiciclobutilamino)fenilo	
44	fenilo	ciclopropilo	4-(2-carboxietilamino)-fenilo	TFA
45	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(3-hidroxiazetidin-1-ilmetil)fenilo	TFA
46	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(trans-3-carboxiciclobutilamino)fenilo	
47	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(1-aminocicloprop-1-il)fenilo	
48	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(azetidin-1-ilmetil)fenilo	
49	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(2-HOC(O)C(O)NH-etil)-fenilo	
50	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(3-carboxipropilamino)-fenilo	
51	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(3-carboximetilazetidin-1-ilmetil)fenilo	TFA
52	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(2-carboxietilamino)-fenilo	TFA
53	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(4-carboxipirazol-1-ilmetil)-fenilo	HCl

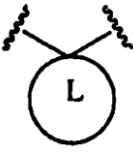
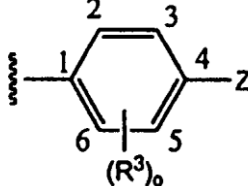
(continuación)

Comp. n.º	A			Sal
54	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[(2S,4R)-2-carboxipirrolidin-4-iloxi] fenilo	TFA
55	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(R-2-carboxiazetidin-1-ilmetil) fenilo	TFA
56	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(S-2-carboxiazetidin-1-ilmetil) fenilo	TFA
57	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(R-1-aminoetil)fenilo	
58	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(3-carboxipropil)fenilo	
59	fenilo	ciclopropilo	1-(2-carboxietil)indol-5-ilol	
60	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(1-amino-1-metiletil)fenilo	
61	fenilo	ciclopropilo	3,5-dimetil-4-(3R-gliceriloxi)fenilo	TFA
62	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(R-2-carboxipirrolidin-1-ilmetil) fenilo	TFA
63	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(2-dimetilaminoetil)-fenilo	
64	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(3-fluoroazetidin-1-ilmetil)fenilo	
65	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(S-2-carboxipirrolidin-1-ilmetil) fenilo	TFA
66	fenilo	ciclopropilo	3-carboxipropilindol-5-ilo	
67	fenilo	ciclopropilo	3,5-dimetil-4-(3S-gliceriloxi)fenilo	TFA
68	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(1-metilaminocicloprop-1-il) fenilo	
69	fenilo	ciclopropilo	3,5-dimetil-4-(azetidin-1-ilmetil)fenilo	
70	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(2-amino-3-hidroxipropil)fenilo	
71	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(2-amino-2-hidroximetil-3-hidroxi propil)fenilo	
72	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(2-acetilaminoetil)fenilo	
73	fenilo	ciclopropilo	indol-5-ilo	
74	fenilo	ciclopropilo	3,5-dimetil-4-[(3-azetidin-1-ilpropil) aminometil]-fenilo	TFA
75	fenilo	ciclopropilo	4-(hidroximetil)-3-metilfenilo	TFA
76	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(2-hidroxietil)fenilo	
77	fenilo	ciclopropilo	3,5-dimetil-4-(hidroximetil)fenilo	
78	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(2-hidroxietilNHCO-)fenilo	
79	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(N,N-bis-metilsulfonilamino) fenilo	
80	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilo	

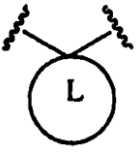
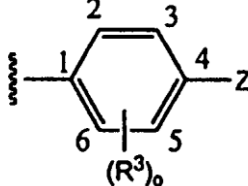
(continuación)

Comp. n.º	A			Sal
81	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(aminocarbonil)fenilo	
82	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(S-1-hidroxi 2,2,2-trifluoroetil) fenilo	
83	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(trifluorometilCONH-)fenilo	
84	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(2-hidroximetil-3-hidroxiopropil) fenilo	
85	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(2-metoxietilN(CH ₃)CO-)fenilo	
86	fenilo	ciclopropilo	4-hidroximetil-2-metilfenilo	TFA
87	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(3,3-difluoroazetidin-1-ilmetil) fenilo	
88	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(2-aminoetil)fenilo	
89	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(3-carboxipirazol-1-ilmetil) fenilo	HCl
90	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[1-(2-carboxietilamino)-1-metiletil]-fenilo	
91	fenilo	ciclopropilo	4-hidroximetilfenilo	TFA
92	fenilo	ciclopropilo	1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo	TFA
93	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(4-carboxiciclobutilmetil)fenilo	
94	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(2-amino-2-hidroximetil-3-hidroxi propil)fenilo	
95	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(ciclopropilNHCO-)fenilo	
96	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(metilamino)fenilo	
97	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(2-carboxietilSO ₂ NH-)fenilo	
98	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-dimetilaminofenilo	
99	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(5-carboxipirazol-1-il-metil) fenilo	HCl
100	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[(cis)-3-carboxiciclobutilmetil] fenilo	
101	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(R-1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil) fenilo	
102	fenilo	ciclopropilo	1-carboximetilindol-5-ilo	
103	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(2-hidroxietilN(CH ₃)CO-)fenilo	
104	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[(trans)-3-carboxiciclobutilmetil] fenilo	
105	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(2-metilsulfonilaminoetil)fenilo	
106	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(3,3-dicarboxiciclobutilmetil) fenilo	

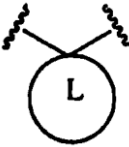
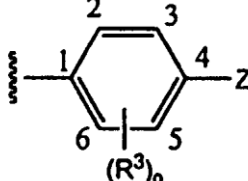
(continuación)

Comp. n.º	A			Sal
107	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenilo	
108	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(2-metoxietilNHCO-)fenilo	
109	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenilo	
110	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)fenilo	TFA
111	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[1R-(2-carboxietilNH)etil]fenilo	HCl
112	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(S-3-amino-3-carboxipropil)-fenilo	
113	ciclopentilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil) fenilo	
114	ciclobutilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil) fenilo	
115	ciclohexilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil) fenilo	TFA
116	ciclopropilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil) fenilo	TFA
117	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-hidroximetilfenilo	
118	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-2-carboxietilfenilo	
119	2-fluorofenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil) fenilo	
120	fenilo	ciclopropilo	4-[(S)-1-aminoetil]-2-fluorofenilo	
121	4-hidroxifenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil) fenilo	
122	4-fluorofenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil) fenilo	
123	fenilo	ciclobutilo	2-fluoro-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil) fenilo	TFA
124	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(3-amino-3-hidroximetil-4-hidroxibutil) fenilo	HCl
125	fenilo	ciclopropilo	2-amino-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil) fenilo	
126	4,4-difluorociclohexilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil) fenilo	TFA
127	(1R)-3,3-difluorociclopentilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil) fenilo	
128	(1S)-3,3-difluorociclopentilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil) fenilo	
129	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[(2S,4S)-2-hidroximetilpirrolidin-4-il] fenilo	

(continuación)

Comp. n.º	A			Sal
130	tetrahidro-2H-piran-4-ilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil) fenilo	TFA
131	fenilo	ciclopropilo	4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil)fenilo	TFA
132	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(S-CH ₂ NHCH(CH ₃)CO ₂ H)-fenilo	TFA
133	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(R-CH ₂ NHCH(CH ₃)CO ₂ H)-fenilo	TFA
134	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[(1-carboxiciclopropil) aminometil]-fenilo	TFA
135	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(-CH ₂ NHC(CH ₃) ₂ CO ₂ H)-fenilo	TFA
136	fenilo	ciclopropilo	2-(2-carboxietil)-3,4-dihidro-2-(1H)-isoquinolin-6-ilo	TFA
137	fenilo	ciclopropilo	2-(carboximetil)-3,4-dihidro-2-(1H)-isoquinolin-6-ilo	TFA
138	3,3-difluorociclobutilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil) fenilo	
139	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(carboximetiloximetil)-fenilo	
140	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(1-hidroxietil)fenilo	
141	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(-CH ₂ NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CO ₂ H)-fenilo	HCl
142	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(-CH ₂ NH(CH ₂) ₃ CO ₂ H)-fenilo	HCl
143	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(-CH ₂ NHCH(CH ₃) CH ₂ CO ₂ H)-fenilo	HCl
144	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(-CH(CH ₃)NHCH(CH ₃) CH ₂ CO ₂ H)-fenilo	HCl
145	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(S-CH ₂ NHCH(CH ₃) CH ₂ CO ₂ H)-fenilo	HCl
146	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(R-CH ₂ NHCH(CH ₃) CH ₂ CO ₂ H)-fenilo	HCl
147	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[(3S,1R)-CH(CH ₃)NHCH(CH ₃) CH ₂ CO ₂ H]-fenilo	HCl
148	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[(3R,1S)-CH(CH ₃)NHCH(CH ₃) CH ₂ CO ₂ H]-fenilo	HCl
149	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[CH ₂ CH(NH ₂)CO ₂ H]-fenilo	
150	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[S-CH ₂ CH(NH ₂)CO ₂ H]-fenilo	TFA
151	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[R-CH ₂ CH(NH ₂)CO ₂ H]-fenilo	TFA
152	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[(S-(CH ₂) ₂ CH(NH ₂)CO ₂ H)-fenilo	TFA
153	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(3R-carboxipirrolidin-1-ilcarbonil) fenilo	

(continuación)

Comp. n.º	A			Sal
154	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(3R-carboxipiperidin-1-ilcarbonil) fenilo	
155	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(3-carboxiazetidin-1-ilcarbonil) fenilo	
156	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(-CONHC(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH)-fenilo	
157	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[-CON(CH ₃)(CH ₂) ₂ COOH]-fenilo	
158	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(-CONHCH(CH ₃) CH ₂ COOH)-fenilo	
159	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(-NHCO(CH ₂) ₂ COOH)-fenilo	
160	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(-CH ₂ NHCH ₂ COOH)-fenilo	
161	fenilo	ciclopropilo	bencimidazol-5-ilo	
162	fenilo	ciclopropilo	2-(2-carboxietil)-1,3-dihidro-2-(1H)-isoindol-5-ilo	
163	fenilo	ciclopropilo	2-(carboximetil)-1,3-dihidro-2-(1H)-isoindol-5-ilo	
164	fenilo	ciclopropilo	1-(2-carboxietil)-bencimidazol-6-ilo	
165	fenilo	ciclopropilo	1-(2-carboxietil)-bencimidazol-5-ilo	
166	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(-CONHCH(CH ₃) CH ₂ COOH)-fenilo	
167	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[1-(2-carboxietilamino)cicloprop-1-il] fenilo	
168				
169	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(5-carboxiimidazol-1-ilmetil) fenilo	
170	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(R-3-carboxipirrolidin-1-ilmetil) fenilo	
171	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[1S-(2-carboxietilNH)etil] fenilo	HCl
172	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(2-bencilaminoetil) fenilo	
173	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[R-1-(3-carboxiazetidin-1-il)propil] fenilo	
173	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[S-1-(3-carboxiazetidin-1-il)propil] fenilo	
174	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[S-CH ₂ CH(NH ₂)CO ₂ H]- fenilo	TFA
TFA= ácido trifluoracético; HCl = ácido clorhídrico.				

Otros compuestos de Fórmula (I) son:

ácido 1-((3-fluoro-4-(6-(1-fenilciclopropil)benzo[d]tiazol-2-il)fenil)metnil)azetidin-3-carboxílico;

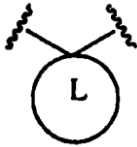
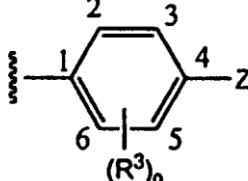
ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)bencil)-3-azetidincarboxílico;

ácido 1-(3-fluoro-4-(6-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)bencil)-3-azetidincarboxílico, sal TFA;

ácido 1-((3-fluoro-4-(6-(1-piridin-2-il)ciclopropilo)benzo[d]tiazol-2il)fenil)metil)azetidin-3-carboxílico; y

ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)-bencil)azetidin-3-carboxílico, sal del ácido trifluoracético.

5

Comp. n.º	A			Sal
166	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(-CONHCH(CH ₃)CH ₂ COOH)-fenilo	
167	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[1-(2-carboxietilamino)cicloprop-1-il]fenilo	
168				
169	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(5-carboxiimidazol-1-ilmetil)fenilo	
170	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(R-3-carboxipirrolidin-1-ilmetil)fenilo	
171	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(1S-(2-carboxietilNH)etil]fenilo	HCl
172	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-(2-bencilaminoetil)fenilo	
173	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[R-1-(3-carboxiazetidin-1-il)propil]fenilo	
173	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[S-1-(3-carboxiazetidin-1-il)propil]fenilo	
174	fenilo	ciclopropilo	2-fluoro-4-[S-CH ₂ CH(NH ₂)CO ₂ H]-fenilo	TFA
• TFA= ácido trifluoracético; • HCl= ácido clorhídrico.				

Otros compuestos de Fórmula (I) son:

ácido 1-((3-fluoro-4-(6-(1-fenilciclopropil)benzo[d]tiazol-2il)fenil)metil)azetidin-3-carboxílico;

10 ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)bencil)-3-azetidincarboxílico;

ácido 1-(3-fluoro-4-(6-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)bencil)-3-azetidincarboxílico, sal TFA;

ácido 1-((3-fluoro-4-(6-(1-(piridin-2-il)ciclopropilo)benzo[d]tiazol-2il)fenil)metil)azetidin-3-carboxílico; y

Esquema de síntesis general

15 Los compuestos de la presente invención pueden hacerse por los procedimientos descritos en los esquemas de reacción mostrados a continuación.

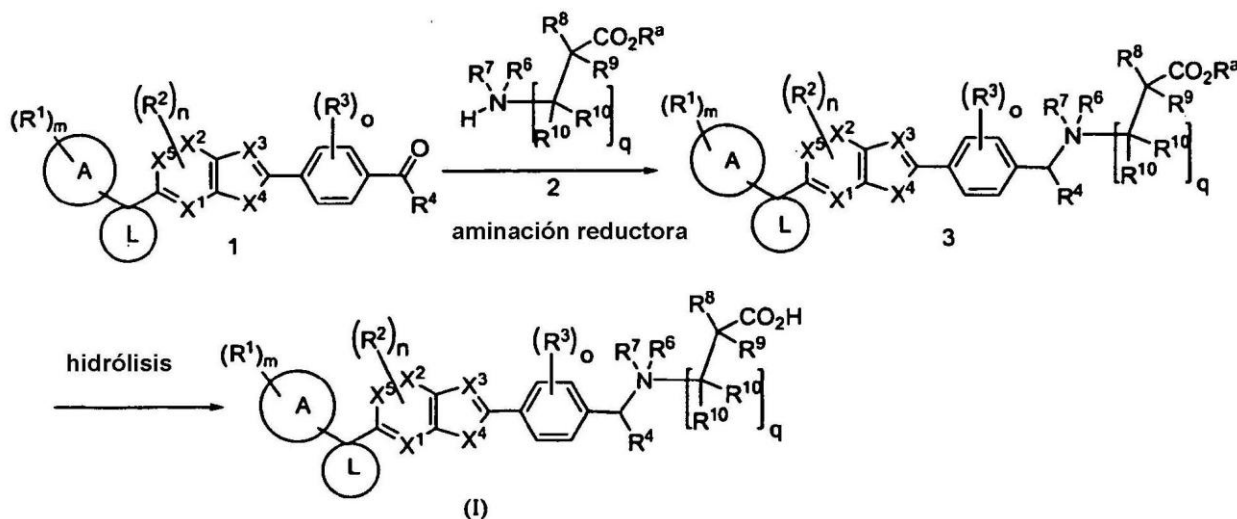
Los materiales y reactivos de partida usados en preparar estos compuestos bien están disponibles de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Bachem (Torrance, Calif.), o Sigma (San Luís, Mo.) o bien se preparan por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica siguiendo procedimientos expuestos en referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, volúmenes 1-5 y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4ª edición); y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son meramente ilustrativos de algunos procedimientos por los que los compuestos de la invención se pueden sintetizar y diversas modificaciones a estos esquemas se pueden hacer y estarán sugeridas para alguien experto en la técnica que se haya referido a esta divulgación. Los materiales de partida y los intermedios y los productos finales de la reacción se pueden aislar y purificar si se desea usando técnicas convencionales, incluyendo pero no limitadas a filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Tales materiales pueden caracterizarse usando procedimientos convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

25

A menos que se especifique en contra, las reacciones descritas en el presente documento tienen lugar a presión atmosférica durante un intervalo de temperatura desde aproximadamente -78 °C hasta aproximadamente 260 °C, más preferentemente desde aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 125 °C y más preferentemente a aproximadamente temperatura de la habitación (o temperatura ambiente), por ejemplo, aproximadamente 20 °C.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) donde A, L, X¹-X⁵, R¹, R², R³ son según se definen en el Sumario y Z es un grupo de fórmula (b) se pueden preparar como se describe en el esquema 1 dado a continuación.

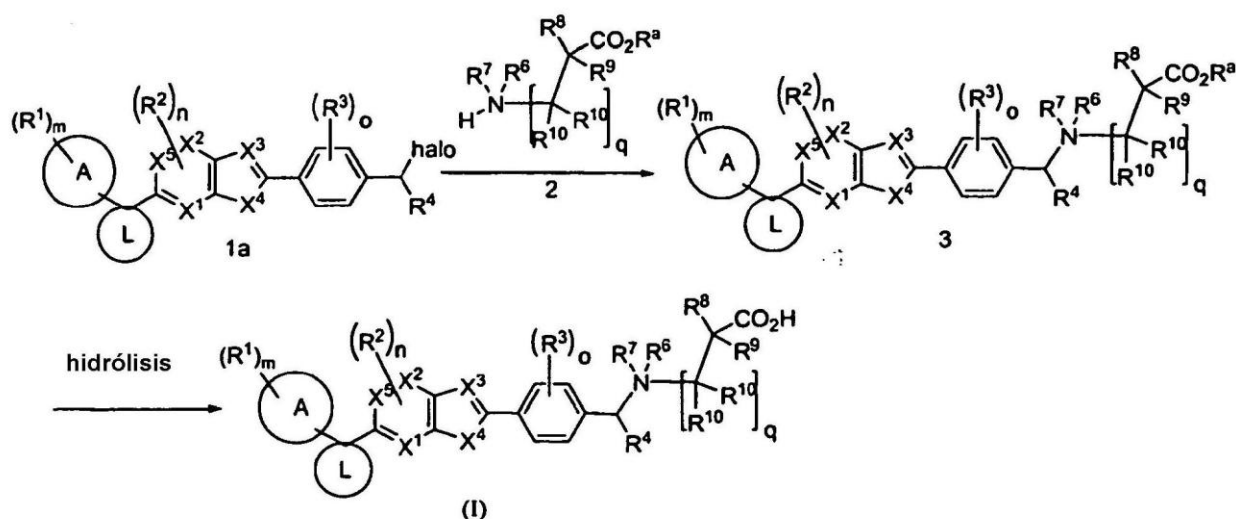
Esquema 1



- 10 La reacción de un compuesto de fórmula 1 donde R⁴ es hidrógeno o según se define en el Sumario, con un compuesto amina de fórmula 2 donde R^a es alquilo en condiciones de reacción de aminación reductora proporciona un compuesto de fórmula 3. La reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de un agente reductor adecuado (por ejemplo, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio y similares) y un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético glacial, ácido trifluoroacético y similares) a temperatura ambiente. Los disolventes adecuados para la reacción son hidrocarburos halogenados (por ejemplo, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares) o MeOH o mezclas de los mismos.

- 15 Hidrólisis del grupo éster en 3 en condiciones de reacción de hidrólisis básica, seguida por tratamiento ácido proporciona después un compuesto de fórmula (I). Tras el procedimiento de aminación reductora, los compuestos de fórmula (I) donde Z es aminoalquilo pueden prepararse también. Las síntesis detalladas de los compuestos de fórmula 1 y fórmula 2 y los compuestos de fórmula (I) que usan el procedimiento anterior se proporcionan en los ejemplos de trabajo más adelante.

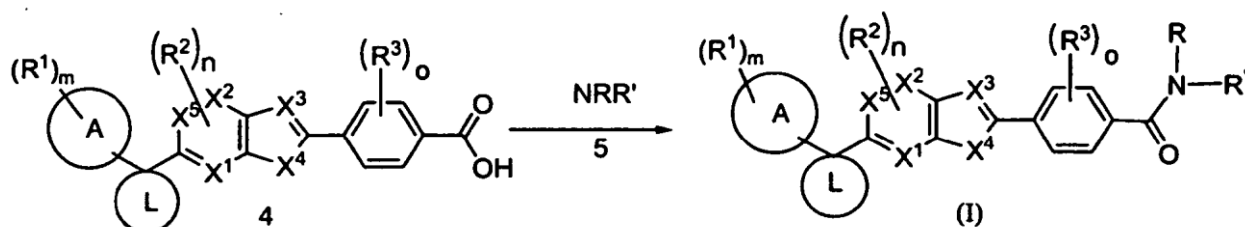
Alternativamente, los compuestos anteriores se pueden preparar haciendo reaccionar un haluro de fórmula 1a con una amina de fórmula 2 como se muestra a continuación.



La reacción se lleva a cabo en presencia de una amina no nucleófila tal como trietilamina, piridina, DIPEA y similares.

- Los compuestos de fórmula (I) donde A, L, X^1 - X^5 , R^1 , R^2 , R^3 son según se definen en el Sumario y Z es un aminocarbonilo (-CONRR' donde R y R' son según se definen en la sección de definición) se pueden preparar como se describe en el esquema 2 dado a continuación.

Esquema 2

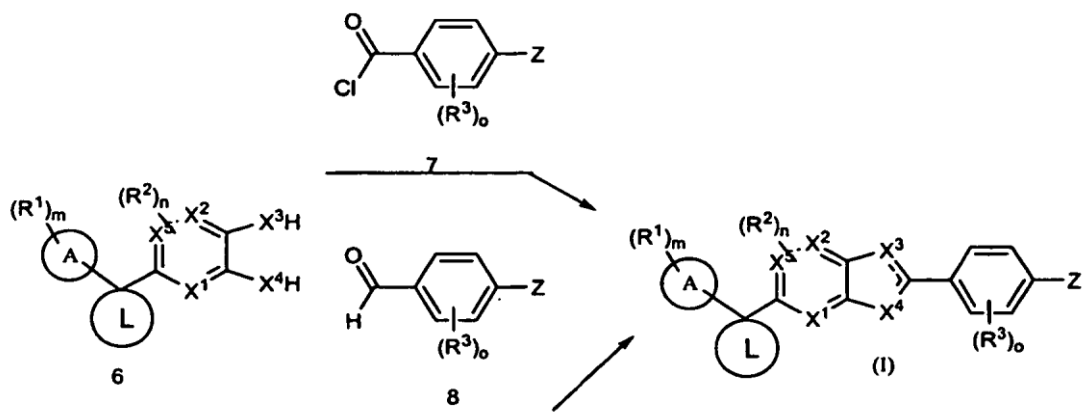


- Los compuestos de fórmula (I) donde A, Y, X^1 - X^5 , R^1 , R^2 , R^3 son según se definen en el Sumario y Z es un aminocarbonilo (-CONRR' donde R y R' son según se definen en la definición de grupo aminocarbonilo) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 4 con una amina de fórmula 5. La reacción se lleva a cabo en presencia de agentes de acoplamiento conocidos por los expertos en la técnica de síntesis orgánica tales como EDCI/HOBT, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y hexafluorofosfato de clorodipirrolidinocarbenio (PyCIU) (véase por ejemplo, Han, S-Y.; Kim, Y-A. Tetrahedron 2005, 60 (11), 2447-67), en presencia de una amina tal como diisopropiletilamina y en un disolvente orgánico adecuado tal como dimetilformamida.

- Alternativamente, el ácido 4 se puede convertir en un haluro de ácido y después se puede hacer reaccionar con una amina de fórmula 5. La reacción se lleva a cabo en presencia de una amina no nucleófila tal como trietilamina, piridina y similares. El cloruro ácido se puede preparar in situ a partir del ácido 4 usando bien cloruro de oxalilo o bien cloruro de tionilo.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) donde tanto X^3 como X^4 son N o uno de X^3 y X^4 es N y el otro es O o S y A, L, X^1 , X^2 , X^5 , R^1 , R^2 , R^3 son según se definen en el Sumario y Z es un grupo de fórmula (b) se pueden preparar como se describe en el esquema 3 dado a continuación.

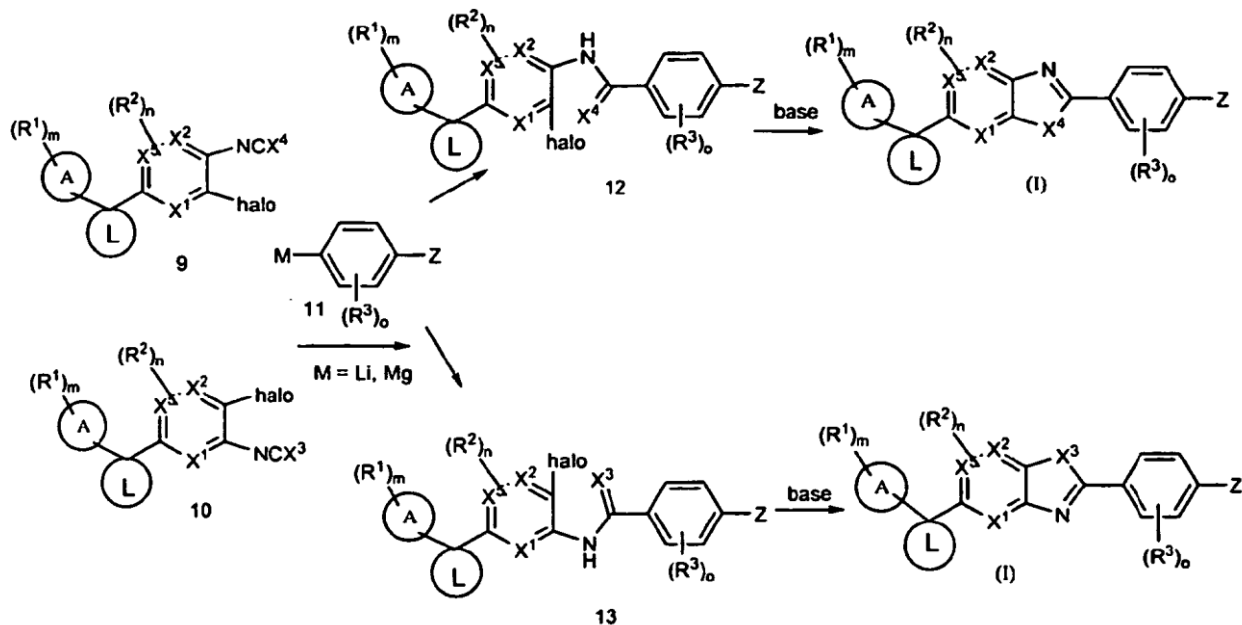
Esquema 3



La reacción de un compuesto de fórmula 6 donde tanto X^3 como X^4 son N o uno de X^3 y X^4 es N y el otro es O o S con un cloruro ácido de fórmula 7 proporciona un compuesto de fórmula (I). La reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de un ácido (por ejemplo, ácido canfosulfónico, ácido toluenosulfónico y similares) y a temperatura elevada. Los disolventes adecuados para la reacción son disolventes orgánicos no polares (por ejemplo, tolueno, benceno y similares). Alternativamente, un aldehído de fórmula 8 puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula 6 en presencia de un agente oxidante (por ejemplo, DDQ, oxígeno y similares). Los disolventes adecuados para la reacción son disolventes orgánicos etéreos (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano y similares).

- 10 Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) donde uno de X^3 o X^4 es N y el otro es O o S y A , L , X^1 , X^2 , X^5 , R^1 , R^2 , R^3 son según se definen en el Sumario y Z es un grupo de fórmula (b) se pueden preparar como se describe en el esquema 4 dado a continuación.

Esquema 4

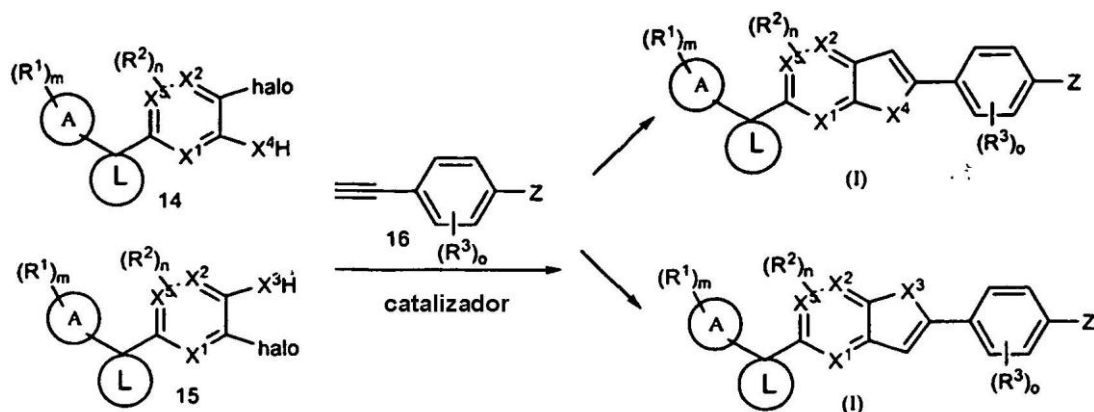


- 15 La reacción de un compuesto de fórmula 9 o 10 donde (X^3 y X^4 son O o S) con un reactivo de Grignard de fenilo o reactivo de fenil-litio de fórmula 11 proporciona un compuesto de fórmula 12 o 13, respetuosamente. El reactivo de Grignard de fenilo o reactivo de fenil-litio está formado típicamente a partir del haluro de fenilo correspondiente por tratamiento con un alquil-litio o alquilo de Grignard a temperatura baja. Los disolventes adecuados para la reacción son disolventes orgánicos etéreos (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico y similares). Los compuestos de fórmula 12 y 13 se ciclan tras tratamiento con una base (por ejemplo, diisopropiletilamina, carbonato de sodio y similares) a temperatura elevada para dar compuestos de fórmula (I). Los disolventes adecuados para la reacción son disolventes orgánicos polares (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares).

Los compuestos de fórmula (I) donde X^3 o X^4 es $-CH-$ y A , L , X^1 , X^2 , X^5 , R^1 , R^2 , R^3 son según se definen en el Sumario y Z es un grupo de fórmula (b) se pueden preparar según se describe en el esquema 5 dado a

continuación.

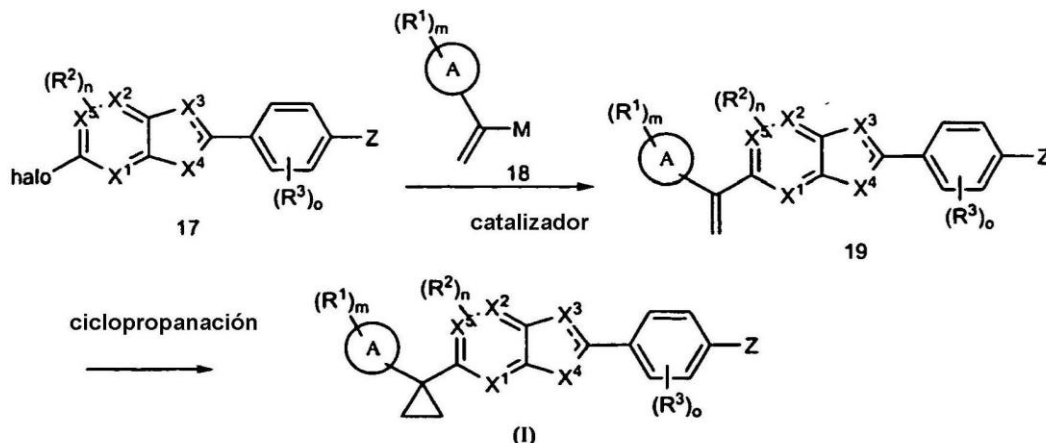
Esquema 5



La reacción de un compuesto de fórmula 14 o 15 donde X^3 o X^4 es $-CH-$ y A, Y, X^1 , X^2 , X^5 , R^1 , R^2 , R^3 son según se definen en el Sumario y Z es un grupo de fórmula (b), con un alquino de fórmula 16 proporciona un compuesto de fórmula (I). La reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de catalizadores de metales de transición (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), yoduro de cobre (I) y similares) y a temperatura elevada. Los disolventes adecuados para la reacción son disolventes orgánicos (por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida y similares).

Compuestos de fórmula (I) donde L es ciclopropilo y A, X^1 - X^5 , R^1 , R^2 , R^3 son según se definen en el Sumario y Z es un grupo de fórmula (b) se pueden preparar como se describe en el esquema 6 dado a continuación.

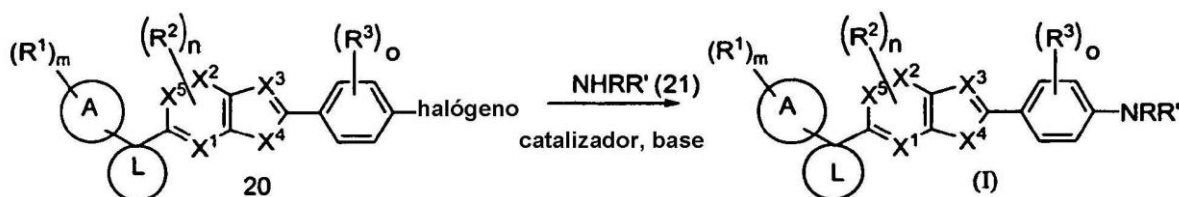
Esquema 6



La reacción de compuesto 17 halogenado con un compuesto 18 vinilmetálico (donde M es típicamente B(OH)₂ o trialquilestannano) proporciona un compuesto intermedio 19. La reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de un catalizador de metal de transición (por ejemplo, tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) y similares) a temperatura elevada en disolventes orgánicos (por ejemplo, etanol, metanol, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano y similares). Cuando M = B(OH)₂, la reacción típicamente también requiere una base (por ejemplo, carbonato de sodio, acetato de sodio y similares) y agua como un codisolvente. El compuesto 19 se hace reaccionar con reactivos de ciclopropanación adecuados (por ejemplo, yoduro de trimetilsulfoxonio y terc-butóxido de potasio, dietilcinc y diyodometano, amalgama de cinc y diyodometano) dando un compuesto de fórmula (I). Los disolventes adecuados para la reacción son disolventes orgánicos (por ejemplo, hexanos, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, dimetilsulfóxido y similares).

Los compuestos de fórmula (I) donde A, L, X¹-X⁵, R¹, R², R³ son según se definen en el Sumario y Z es un aminoalquilo (-NRR' donde R y R' son según se definen en la sección de definición) se pueden preparar como se describe en el esquema 7 dado a continuación.

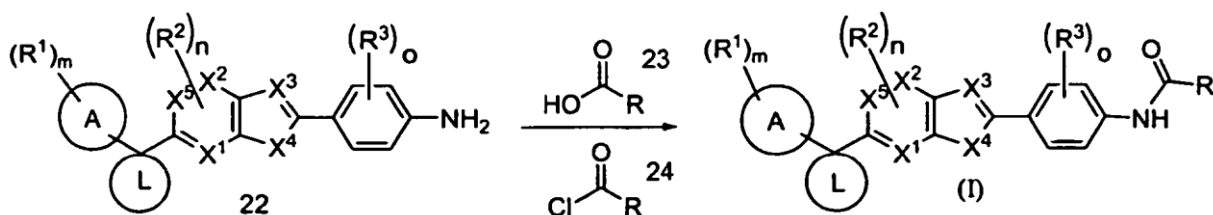
Esquema 7



Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 20 con una amina de fórmula 21. La reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador metálico de transición (por ejemplo, Pd₂(dba)₃, acetato de paladio (II) y similares), un ligando adecuado (por ejemplo, Xantfos y similares), en presencia de una base tal como terc-butóxido de sodio y en un disolvente orgánico adecuado tal como tolueno.

Los compuestos de fórmula (I) donde A, L, X¹-X⁵, R¹, R², R³ son según se definen en el Sumario y Z es un acilamino (-NHCOR donde R es según se define en la sección de definiciones) se pueden preparar como se describe en el esquema 8 dado a continuación.

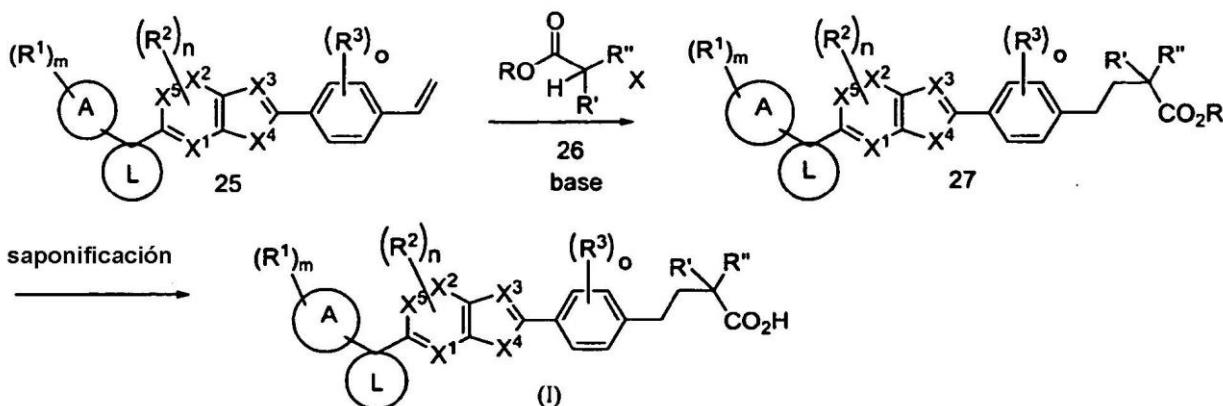
Esquema 8



Los compuestos de fórmula (I) donde Z es acilamino se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 22 con un ácido de fórmula 23. La reacción se lleva a cabo en presencia de agentes de acoplamiento conocidos por los expertos en la técnica de síntesis orgánica tales como EDCI/HOBT, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y hexafluorofosfato de clorodipirrolidinocarbenio (PyCIU) (véase por ejemplo, Han, S-Y.; Kim, Y-A. Tetrahedron 2005, 60 (11), 2447-67), en presencia de una amina tal como diisopropiletilamina y en un disolvente orgánico adecuado tal como dimetilformamida. Alternativamente, el ácido 23 se puede convertir en un haluro de ácido y después se puede hacer reaccionar con una amina de fórmula 22. La reacción se lleva a cabo en presencia de una amina no nucleófila tal como trietilamina, piridina y similares. El cloruro ácido se puede preparar in situ a partir del ácido 23 usando bien cloruro de oxalilo o bien cloruro de tionilo.

Los compuestos de fórmula ((I)) donde A, L, X¹-X⁵, R¹, R², R³ son según se definen en el Sumario y Z es un carboxialquilo o carboxialquilo sustituido que se puede preparar según se describe en el esquema 9 dado a continuación.

Esquema 9



Los compuestos de fórmula (I) donde Z es carboxialquilo o carboxialquilo sustituido se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 25 con un éster de fórmula 26 en presencia de una base tal como carbonato de cesio en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida. El compuesto 27 se saponifica después con una base tal como hidróxido de sodio en una mezcla de disolventes tal como tetrahidrofurano/agua para dar un compuesto de fórmula (I).

Utilidad

Los compuestos de la invención son agonistas (o antagonistas) de afinidad alta en diversos receptores S1P, en particular los compuestos de la presente invención son agonistas de SIP 1 y así son útiles en el tratamiento de una diversidad de afecciones clínicas mediadas por receptores S1P, en particular por S1P1. Tales afecciones incluyen rechazo de trasplante (trasplante de órganos sólidos y células de isletas); rechazo de trasplante (tejidos); cáncer; enfermedades autoinmunes/inflamatorias; artritis reumatoide; lupus; diabetes insulínica dependiente (Tipo I); diabetes no insulínica dependiente (Tipo II); esclerosis múltiple; psoriasis; colitis ulcerosa; enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedad de Crohn; leucemias linfocíticas agudas y crónicas y linfomas donde la inmunosupresión es fundamental.

Específicamente, los agonistas de receptor S1P1 suprimen la respuesta inmune periférica induciendo secuestro linfocitario en órganos linfáticos secundarios dando como resultado de este modo linfopenia. Así los compuestos de la invención se pueden usar como inmunomoduladores y son útiles en tratar o prevenir patologías mediadas por acciones linfocitarias, incluyendo rechazo agudo o crónico de injertos tisulares tales como trasplantes de órganos y enfermedades autoinmunes. Las enfermedades autoinmunes que pueden tratarse con compuestos de la invención incluyen: lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad de Behçet, glomerulonefritis, artritis

reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, diabetes de tipo I, uveitis, psoriasis, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune y granuloma de Wegner. Los compuestos de la invención son útiles también en tratar trastornos inflamatorios, incluyendo asma atópica, daño glomerular inflamatorio y daño por isquemia-reperusión.

- 5 Los lisofosfolípidos, S1P y el ácido lisofosfatídico (LPA), estimulan la proliferación celular y afectan a numerosas funciones celulares por señalización por receptores (S1P) codificados genéticamente de diferenciación endotelial acoplados a proteínas G. De acuerdo con ello, se anticipa que los compuestos de la presente invención tienen utilidad en inmunomodulación, por ejemplo, en terapia antiangiogénesis, tal como en tratamiento de enfermedades neoplásicas.
- 10 Se ha comunicado que S1P inhibe fibrosis en diversos órganos. De acuerdo con ello, los compuestos de la presente invención se pueden usar para evitar/tratar enfermedades asociadas con fibrosis de órganos, tales como fibrosis pulmonar, neumonía intersticial, hepatitis crónica, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica o esclerosis glomerular renal. Además, los compuestos S1P de la invención pueden inhibir la salida de linfocitos a partir de tejidos linfoides secundarios. Así los presentes compuestos se pueden usar para reducir infiltración linfocítica de
- 15 órganos trasplantados, *por ejemplo*, aloinjertos, o de células sanas trasplantadas, *por ejemplo*, isletas pancreáticas como en diabetes de tipo I, de revestimiento de mielina (esclerosis múltiple), de trasplantes de riñón, corazón y pulmón o de otros tejidos que pueden estar sometidos a una respuesta inmunitaria indeseable y así disminuyen el daño a tales tejidos procedente del sistema inmune.
- Además los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar un trastorno de crecimiento y diferenciación celular anormal. Estos trastornos incluyen enfermedad de Alzheimer, formación de cuerpos lúteos aberrantes, osteoporosis, anovulación, enfermedad de Parkinson y cáncer. S1P también actúa como un factor de supervivencia en muchos tipos celulares. Así, se espera que los compuestos de la invención sean útiles en proteger células y tejidos de afecciones hipóxicas, incluyendo daño mantenido como un resultado de isquemia tal como daño del tipo de reperusión por isquemia.
- 20
- 25 En particular, los compuestos pueden administrarse a pacientes como parte del tratamiento asociado con trasplante de órganos, incluyendo trasplante de páncreas, de isletas pancreáticas, de riñón, de corazón y de pulmón.

Realización de pruebas

La actividad agonista de S1P de los compuestos de la presente invención puede ponerse a prueba usando los ensayos *in vitro* e *in vivo* descritos en los ejemplos biológicos 1 y 2 dados más adelante.

Administración y composición farmacéutica

- Los compuestos de la invención se pueden administrar a pacientes en necesidad de tal tratamiento en dosificaciones que proporcionarán eficacia farmacéutica óptima. Un nivel de dosificación apropiado será generalmente aproximadamente 0,001 a 500 mg, preferentemente 0,001 a 50 mg por kg de peso corporal del paciente por día, que se puede administrar en dosis individuales o múltiples. Preferentemente, el nivel de dosificación será
- 35 aproximadamente 0,005 a aproximadamente 250 mg/kg por día; más preferentemente aproximadamente 0,005 a aproximadamente 100 mg/kg por día, o aproximadamente 0,005 a aproximadamente 50 mg/kg por día; o 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg por día; más preferentemente aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg por día. Por ejemplo, en el tratamiento o prevención de un trastorno en el sistema nervioso central, un nivel de dosificación adecuado es aproximadamente 0,001 a 10 mg/kg por día, preferentemente aproximadamente 0,005 a 5
- 40 mg/kg por día y especialmente aproximadamente 0,01 a 1 mg/kg por día. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces por día, preferentemente una vez o dos veces por día.

- Se apreciará que la dosis requerida para usar en cualquier aplicación particular variará de paciente a paciente, no solamente con el compuesto particular o composición particular seleccionado, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se está tratando, la edad y la afección del paciente, la medicación
- 45 concurrente o las dietas especiales que se estén siguiendo después por el paciente y otros factores que reconocerán los expertos en la técnica, con la dosis apropiada estando finalmente a la discreción del médico encargado.

- Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con otros agentes farmacológicos (por ejemplo, en combinación con inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato y corticosteroides tales como cortisona, desoximetasona, betametasona, desametasona, flunisolida, prednisolona, prednisona, amcinomida, desonida, metilprednisolona, triamcinolona y alclometasona). Los
- 50 compuestos de la invención y el otro agente farmacológicamente activo se pueden administrar a un paciente simultáneamente, secuencialmente o en combinación. Se apreciará que cuando se usa una combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente farmacológicamente activo pueden estar en el mismo vehículo farmacéuticamente aceptable y por lo tanto pueden administrarse simultáneamente. Ellos pueden estar en
- 55 vehículos farmacéuticos separados tales como formas de dosificación oral convencionales que se toman simultáneamente. El término "combinación" se refiere adicionalmente al caso donde los compuestos se proporcionan en formas de dosificación separadas y se administran secuencialmente.

La "terapia de combinación" (o "terapia combinada") incluye la administración de un modulador de receptor S1P de la invención y al menos un segundo agente como parte de un régimen de tratamiento específico deseado para proporcionar el efecto benéfico a partir de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de la combinación incluye, pero no está limitado a, acción combinada farmacocinética o farmacodinámica que resulta de la combinación de agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación se lleva a cabo típicamente durante un periodo de tiempo definido (usualmente minutos, horas, días o semanas dependiendo de la combinación seleccionada). La "terapia de combinación" puede desearse para, pero generalmente no se desea para, abarcar la administración de dos o más de estos agentes terapéuticos como parte de regímenes de monoterapia separados que incidentalmente y arbitrariamente dan como resultado las combinaciones de la presente invención.

La "terapia de combinación" está concebida para incluir administración de estos agentes terapéuticos de una manera secuencial, es decir, en la que cada agente terapéutico se administra a un tiempo diferente, así como administración de estos agentes terapéuticos, o al menos de dos de los agentes terapéuticos, en una manera sustancialmente simultánea. La administración sustancialmente simultánea puede llevarse a cabo, por ejemplo, administrando al sujeto una cápsula individual que tiene una proporción fija de cada agente terapéutico o en cápsulas individuales, múltiples para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico puede llevarse a cabo por cualquier vía apropiada incluyendo, pero no limitada a, vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares y absorción directa a través de tejidos de la membrana mucosa. Los agentes terapéuticos se pueden administrar por la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada se puede administrar por inyección intravenosa mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación se pueden administrar oralmente. Alternativamente, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos pueden administrarse oralmente o todos los agentes terapéuticos pueden administrarse por inyección intravenosa. La secuencia en la que se administran los agentes terapéuticos no es estrictamente crítica.

La "terapia de combinación" puede incluir también la administración de los agentes terapéuticos según se describe anteriormente en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y terapias no de fármacos (*por ejemplo*, tratamiento con cirugía o con radiación). Donde la terapia de combinación comprende adicionalmente un tratamiento no de fármacos, el tratamiento no de fármacos puede llevarse a cabo en cualquier tiempo adecuado siempre que se logre un efecto beneficioso de la acción conjunta de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento no de fármacos. Por ejemplo, en casos apropiados, el efecto beneficioso se logra aún cuando el tratamiento no de fármacos se retira temporalmente a partir de la administración de los agentes terapéuticos, quizás por días o incluso semanas.

Las composiciones y terapias de combinación se pueden administrar en combinación con una diversidad de excipientes farmacéuticos, incluyendo agentes estabilizantes, vehículos y/o formulaciones de encapsulación según se describen en el presente documento.

Las composiciones y terapias de combinación de la invención se pueden formular generalmente para administración parenteral, *por ejemplo*, pueden formularse para inyección por medio de vías intravenosas, intramusculares, subcutáneas, intralesionales, o incluso intraperitoneales. La preparación de una composición acuosa que contiene una composición de la invención o un componente activo o ingrediente se conocerá por aquellos de habilidad en la técnica a la luz de la presente divulgación. Típicamente, tales composiciones se pueden preparar como inyectables, bien como soluciones líquidas o bien como suspensiones; se pueden preparar también formas sólidas adecuadas para usar para preparar soluciones o suspensiones tras la adición de un líquido antes de la inyección; y las preparaciones se pueden emulsionar también.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles; formulaciones que incluyen aceite de sésamo, aceite de cacahuete o propilenglicol acuoso; y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una fácil inyectabilidad. Debe ser estable según las condiciones de elaboración y almacenamiento y se debe preservar contra la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando los compuestos activos en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con diversos de los demás ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización filtrada. En general, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos de preparación preferidos son técnicas de secado a vacío y de secado por congelación que proporcionan un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una solución previamente filtrada de forma estéril de los mismos.

Se contempla también la preparación de soluciones más concentradas o altamente concentradas para inyección intramuscular. A este respecto, el uso de DMSO como disolvente se prefiere ya que esto dará como resultado penetración extremadamente rápida, administrando concentraciones altas del/de los compuesto(s) activo(s) y del/de los agente(s) activo(s) a una área pequeña.

Las soluciones de los compuestos activos como base libre o como sales farmacológicamente aceptables se pueden preparar en agua mezcladas adecuadamente con un tensioactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos y en aceites. Según condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las composiciones terapéuticas o farmacológicas de la presente invención comprenderán generalmente una cantidad efectiva del/de los componente(s) de la terapia de combinación, disueltos o dispersos en un medio farmacéuticamente aceptable. Los medios y/o vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y agentes retardantes de la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la técnica. Los ingredientes activos suplementarios se pueden incorporar también dentro de las composiciones terapéuticas de la presente invención.

Los conservantes adecuados para usar en una solución tal incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, clorobutanol, timerosal y similares. Tampones adecuados incluyen ácido bórico, bicarbonato de sodio y de potasio, boratos de sodio y de potasio, carbonato de sodio y de potasio, acetato de sodio, bifosfato de sodio y similares, en cantidades suficientes para mantener el pH a entre aproximadamente pH 6 y pH 8 y preferentemente, entre aproximadamente pH 7 y pH 7,5. Los agentes de tonicidad adecuada son dextrano 40, dextrano 70, dextrosa, glicerina, cloruro de potasio, propilenglicol, cloruro de sodio y similares, de tal forma que el equivalente de cloruro de sodio de la solución oftálmica esté en el intervalo del 0,9 más o menos 0,2 %. Los antioxidantes y estabilizadores incluyen bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfito de sodio, tiourea y similares. Los agentes humectantes y clarificantes adecuados incluyen polisorbato 80, polisorbato 20, poloxámero 282 y tiloxapol. Agentes que incrementan la viscosidad adecuados incluyen dextrano 40, dextrano 70, gelatina, glicerina, hidroxietilcelulosa, hidroximetilpropilcelulosa, lanolina, metilcelulosa, vaselina, polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa y similares.

Se utiliza típicamente un volumen mínimo de una composición requerida para dispersar los compuestos activos. Los regímenes adecuados para administración son también variables, pero se tipificarían administrando inicialmente el compuesto y monitorizando los resultados y después dando dosis controladas adicionales a intervalos adicionales. Por ejemplo, para administración parenteral, una solución acuosa adecuadamente tamponada y si es necesario, isotónica se debería preparar y usar para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea o incluso intraperitoneal. Una dosificación podría disolverse en 1 ml de solución de NaCl isotónica y bien se añade a 1000 ml de fluido de hipodermolisis o bien se inyecta en el sitio de infusión propuesto, (véase por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences 15ª edición, páginas 1035-1038 y 1570-1580).

El vehículo puede ser también un medio disolvente o de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido y similares), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, por el uso de un revestimiento tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y por el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede provocar por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede llevar a cabo mediante el uso en las composiciones de agentes que retardan absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Tras la formulación, los productos terapéuticos se administrarán de una manera compatible con la formulación de dosificación y en tal cantidad que sean farmacológicamente efectivas. Las formulaciones se administran fácilmente en una diversidad de formas de dosificación, tales como el tipo de soluciones inyectables descritas anteriormente, pero se pueden emplear también cápsulas de liberación de fármacos y similares.

En este contexto, la cantidad de ingrediente activo y de volumen de la composición a administrarse depende del animal huésped a tratarse. Las cantidades precisas de compuesto activo requeridas para administración dependen del juicio del facultativo experto y son peculiares para cada sujeto.

En ciertas realizaciones, los compuestos activos se pueden administrar oralmente. Esto se contempla para agentes que son generalmente resistentes, o se han vuelto resistentes, a proteólisis por enzimas digestivas. Se contempla que tales compuestos incluyan agentes químicamente diseñados o modificados; péptidos dextrorrotatorios; y formulaciones peptídicas y liposomales en cápsulas de liberación temporal para evitar degradación por peptidasas y por lipasas.

Las formulaciones orales incluyen excipientes comúnmente empleados tales como, por ejemplo, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio y similares. Estas composiciones pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, formulaciones o polvos de liberación sostenida.

En ciertas realizaciones definidas, las composiciones farmacéuticas orales comprenderán un diluyente inerte o un

vehículo comestible asimilable, o pueden estar encerradas en cápsula de gelatina de cáscara dura o blanda, o pueden estar prensadas en comprimidos, o pueden estar incorporadas directamente en la comida de la dieta. Para administración terapéutica oral, el compuesto activo se puede incorporar con excipientes y se puede usar en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Tales composiciones y preparaciones deberían contener al menos el 0,1 % de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variarse y puede estar convenientemente entre aproximadamente el 2 a aproximadamente el 75 % del peso de la unidad, o preferentemente entre el 25-60 %. La cantidad de los compuestos activos en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación adecuada.

Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas y similares pueden contener también lo siguiente: un aglutinante, como goma de tragacanto, goma arábica, almidón de maíz o gelatina; excipientes, tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante, tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante, tal como estearato de magnesio; y puede añadirse un agente edulcorante, tal como sacarosa, lactosa o sacarina o un agente aromatizante, tal como menta, aceite de gaulteria, o aromatizante de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, ella puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido. Diversos otros materiales pueden estar presentes como revestimientos o para modificar de otra manera la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, comprimidos, píldoras, o cápsulas puede estar revestidas con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe de elixir puede contener los compuestos activos sacarosa como un agente edulcorante metil y propilparabenos como conservantes, una tinción y un aromatizante, tal como aroma de cereza o de naranja.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, *por ejemplo*, ingredientes de formación de comprimidos adicionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o cauchos y otros diluyentes farmacéuticos, *por ejemplo*, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable no tóxica del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere decir que el ingrediente activo se dispersa con regularidad por toda la composición de tal forma que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente efectivas tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide después en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen desde 0,005 hasta 500, preferentemente desde 0,1 hasta aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la invención. Los comprimidos o píldoras de la composición novedosa pueden revestirse o formar compuestos de otra forma para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, estando el último en forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una fase entérica que sirve para resistir desintegración en el estómago y permite al componente interno pasar intacto dentro del duodeno o retrasarse en su liberación. Se puede usar una diversidad de materiales para tales fases o revestimientos entéricos, incluyendo tales materiales un número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que las composiciones de la invención pueden incorporarse para administración oralmente incluyen solución acuosa, jarabes aromatizados adecuadamente, suspensiones acuosas o aceitosas y emulsiones con aceites aceptables tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, o con un agente solubilizante o emulsionante adecuado para uso intravenoso, así como para elixires y vehículos farmacéuticos similares. Agentes dispersantes o en suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como goma de tragacanto, goma arábica, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes farmacéuticamente aceptables, acuosos u orgánicos, o mezclas de los mismos y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se expone anteriormente. Preferentemente las composiciones se administran por la vía respiratoria oral o nasal para efecto local o sistémico. Se pueden nebulizar composiciones en disolventes farmacéuticamente aceptables preferentemente estériles por uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente a partir del dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede estar unido a una máscara facial, a una tienda de nebulización o a una máquina de respiración de presión positiva intermitente. Se pueden administrar composiciones en solución, en suspensión o en polvo, preferentemente oralmente o nasalmente, a partir de dispositivos que administran la formulación en una manera apropiada.

Otras formulaciones adecuadas para otros modos de administración incluyen supositorios. Para supositorios, los aglutinantes y vehículos tradicionales pueden incluir, por ejemplo, polialquilenglicoles o triglicéridos; tales supositorios pueden formarse a partir de mezclas que contienen el ingrediente activo en el intervalo del 0,5 % al 10 %, preferentemente del 1 %-2 %.

Ejemplos**Ejemplos de síntesis**

A no ser que indique de otro modo, todos los materiales se obtuvieron de suministradores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Todas las partes se dan en peso y las temperaturas están en grados centígrados, a no ser que se indique de otro modo. Las reacciones ayudadas por microondas se llevaron a cabo en un reactor de microondas modelo Discover™ (CEM, Matthews, Carolina del Norte) o un Smith Synthesizer™ (Personal Chemistry, Uppsala, Suecia). Todos los compuestos mostraron espectros de RMN consistentes con sus estructuras asignadas. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de Buchi y están sin corregir. Los datos espectrales de masa se determinaron por la técnica de ionización con electropulverización. Todos los ejemplos se purificaron hasta una pureza >90% como se determina por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Se usan las siguientes abreviaturas:

conc - concentrado

DAST - trifluoruro de dietilamino azufre

DMSO - dimetil sulfóxido

15 **DMF** - *N,N*-dimetilformamida

THF - tetrahidrofurano

Et₂O - éter dietílico

EtOAc, EA - acetato de etilo

MeOH - alcohol metílico

20 **EtOH** - alcohol etílico

MeCN - acetonitrilo

MeI - yodometano

NMP - 1-metil-2-pirrolidinona

DCM - diclorometano

25 **TBAF** - fluoruro de tetrabutilamonio

TBS- *t*-butildimetilsililo

TFA - ácido trifluoracético

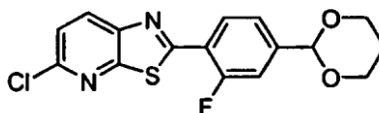
Amphos - 4-(di-terc-butilfosfino)-*N,N*-dimetilbencenamina

satd - saturado

30 **h** - horas

min - minutos

Las características y otros detalles de la invención se describirán ahora de forma más particular. Debe entenderse que las realizaciones particulares descritas en el presente documento se muestran a modo ilustrativo y no como limitaciones de la invención. Las características principales de la presente invención se pueden emplear en diversas realizaciones sin apartarse del alcance de la invención. Todas las partes y porcentajes se dan en peso, a no ser que se indique lo contrario.

Referencia A**Síntesis de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-clorotiazolo[5,4-*b*]piridina**

Etapas 1

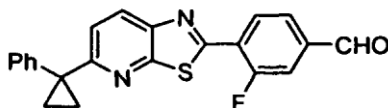
- Se añadió 4-bromo-3-fluorobenzaldehído (100,00 g, 492,6 mmol) a tolueno (1 l). Se añadieron propano-1,3-diol (42,72 ml, 591,1 mmol), y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (4,685 g, 24,63 mmol) a lo anterior y la mezcla de reacción se llevó hasta reflujo. El disolvente (500 ml) se eliminó por destilación azeotrópica usando una trampa de Dean Stark. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con bicarbonato sódico acuoso saturado (500 ml). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío dando 2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1,3-dioxano como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 260,0/262,0; Observado: 260,9 ($M^+ + 1$).

Etapas 2

- Una suspensión de carbonato sódico (15,2 g, 144 mmol), 2,6-dicloropiridin-3-amina (9,00 g, 55,2 mmol), y tiofosgeno (5,50 ml, 71,8 mmol) en 100 ml de DCM anhidro se dejó agitar en un recipiente sellado durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró a través de una frita de vidrio, aclarando con DCM. El filtrado se concentró a vacío dando 2,6-dicloro-3-isotiocianatopiridina como un sólido color melocotón.

Etapas 3

- A una solución de 2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1,3-dioxano (7,65 g, 29,3 mmol) en 75 ml de THF bajo argón a -78 °C se añadió 1-butil litio 2,5M en hexanos (12,9 ml, 32,2 mmol) en porciones durante ~ 20 min. La mezcla de reacción se dejó agitar 20 min, y era amarilla. Se añadió gota a gota mediante cánula una solución de 2,6-dicloro-3-isotiocianatopiridina (6,01 g, 29,3 mmol) en 20 ml de THF. La solución marrón oscura resultante se dejó agitar 15 min, luego se inactivó mediante adición de NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla de reacción se repartió entre NH_4Cl acuoso saturado y Et_2O . La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró dando un sólido naranja. El sólido se trató con carbonato sódico (4,66 g, 44,0 mmol) y aproximadamente 15 ml DMF, y se agitó bajo nitrógeno a 90 °C. La reacción se calentó durante la noche, y por la mañana era una masa sólida. La reacción se diluyó con agua, se agitó rápidamente durante varias horas y se filtró, aclarando con agua y MeOH. El sólido resultante se secó a vacío dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-clorotiazolo[5,4-b]piridina. EM (IEP) m/z: Calculado: 350,0; Observado: 350,9 ($M^+ + 1$).

Referencia B**Síntesis de 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropiltiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído**Etapas 1

- Se selló una mezcla de cloruro de bis(4-(di-terc-butilfosfino)-N,N-dimetilbencenammina) paladio (0,252 g, 0,356 mmol), carbonato potásico (6,70 g, 48,5 mmol), ácido 1-fenilvinilborónico (4,64 g, 31,4 mmol), y 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-clorotiazolo[5,4-b]piridina (5,00 g, 14,3 mmol) en 50 ml de dioxano y 15 ml de agua y se calentó hasta 80 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con DCM, agua, y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío dando un semisólido marrón. El sólido se suspendió en 100 ml EA, se calentó hasta 75 °C y se filtró, aclarando con un pequeño volumen de EA caliente. El filtrado se dejó reposar durante la noche, dando lugar a cristales, y se colocó en el congelador durante la noche. Los cristales resultantes se recogieron por filtración, aclarando con un pequeño volumen de EA frío dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-fenilvinil)-tiazolo[5,4-b]piridina como cristales marrón claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 418,1; Observado: 419,0 ($M^+ + 1$).

Etapas 2

- A una solución de terc-butóxido potásico (4,02 g, 35,8 mmol) en 100 ml de DMSO bajo nitrógeno se añadió yoduro de trimetil sulfoxonio (7,89 g, 35,8 mmol) en 4 porciones durante aproximadamente 20 minutos. Se suspendió 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-fenilvinil)tiazolo[5,4-b]piridina (10,0 g, 23,9 mmol) en 150 ml de THF y se filtró a través de una frita de vidrio, aclarando con 25 ml de THF. El filtrado se añadió a la reacción gota a gota muy lentamente desde un embudo de adición durante 1,5 - 2 horas. La reacción naranja resultante se dejó agitar 30 min, momento en el que se eliminó el THF a vacío, dando lugar a un precipitado. Se añadieron agua y hielo lentamente con agitación (aproximadamente 400 ml total). El sólido se aisló por filtración aclarando con agua y MeOH. El sólido se secó a vacío dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridina como un sólido naranja claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 432,1; Observado: 433,1 ($M^+ + 1$).

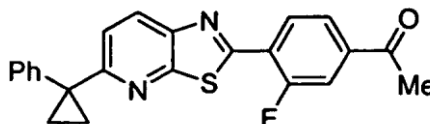
Etapas 3

- A una suspensión de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-fenilciclopropil)-tiazolo[5,4-b]piridina (22,3 g, 51,6 mmol)

- en 200 ml de THF se añadieron 200 ml de HCl 5N. La mezcla de reacción se calentó, se ajustó a un condensador de reflujo enfriado con agua, y se calentó hasta 65 °C en un baño de aceite bajo argón. Después de 3 h, la reacción era casi homogénea. El baño se apagó y la reacción se dejó agitar durante la noche. Por la mañana era evidente un bonito precipitado amarillo. El Se eliminó el THF a vacío, y la suspensión resultante se filtró, aclarando con agua, y se secó bajo nitrógeno, luego se secó a vacío durante la noche dando 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il) benzaldehído como un sólido naranja claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 374,1; Observado: 375,1 ($M^+ + 1$).

Referencia C

Síntesis de 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanona



10 Etapa 1

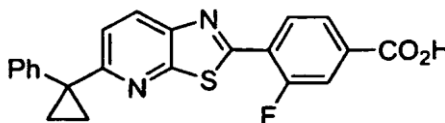
- Se añadió cloruro de metil magnesio (1,8 ml, 5,3 mmol) gota a gota a una solución de 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (1,00 g, 2,7 mmol) en THF (15,00 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar 20 min a 0 °C, momento en el cual la reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado. El sólido se recogió por filtración y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice proporcionando la mezcla racémica de 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanol. EM (IEP) m/z: Calculado: 390,1; Observado: 391,0 ($M^+ + 1$).

Etapa 2

- Se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,266 g, 0,627 mmol) a una solución de 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanol (0,204 g, 0,522 mmol) en diclorometano (15,00 ml, 0,522 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 65 min. Se añadió NaHCO_3 acuoso saturado y la reacción se agitó durante 5 min. La fase orgánica se secó y se concentró a vacío, y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice: columna ISCO de 40 g, 20-40 % de (Et_3N al 3% en EtOAc)/hexanos dando 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanona. EM (IEP) m/z: Calculado: 388,1; Observado: 389,0 ($M^+ + 1$).

Referencia D

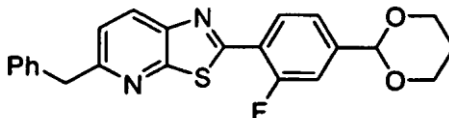
25 Síntesis de ácido 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)benzoico



- A una suspensión de 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-benzaldehído (3,80 g, 10,1 mmol) y dihidrógeno fosfato sódico hidratado (7,00 g, 50,7 mmol) en 40 ml de agua/t-BuOH 1:1 bajo nitrógeno se añadió 2-metilbut-2-eno (37,6 ml, 355 mmol) y clorito sódico (4,59 g, 50,7 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar rápidamente durante 3 días. La mezcla de reacción espesa se concentró a vacío para eliminar el 2-metil-2-butenol, y la suspensión se diluyó con agua y se filtró, aclarando con agua y MeOH. El sólido resultante se secó a vacío dando ácido 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)benzoico como un sólido blanquecino que se usó sin purificación posterior. EM (IEP) m/z: Calculado: 390,1; Observado: 391,1 ($M^+ + 1$).

Referencia E

35 Síntesis de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-benciltiазolo[5,4-b]piridina

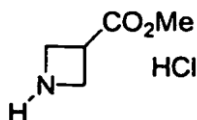


- Una suspensión densa de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-clorothiазolo[5,4-b]piridina (2,50 g, 7,1 mmol) y dicloruro de bis(4-(di-terc-butilfosfino)-N,N-dimetil-bencenamina) paladio (0,10 g, 0,14 mmol) en bromuro de bencilcinc (II) 0,5M en THF (21 ml, 11 mmol) se evacuó con argón y se selló, y se calentó hasta 70 °C. Se disolvieron todos los sólidos finalmente durante 1 hora dando una solución marrón oscuro. Después de 3 h, la

mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado. Se formó sólido y se recogió en EtOAc. La fase orgánica se lavó NH_4Cl acuoso saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío. El sólido resultante se suspendió en 50 ml de MTBE y se agitó durante 30 min, luego se filtró, aclarando con una cantidad mínima de MTBE, y se secó a vacío dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-benciltiazolo[5,4-b]piridina como un sólido gris. EM (IEP) m/z: Calculado: 406,1; Observado: 407,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Referencia F

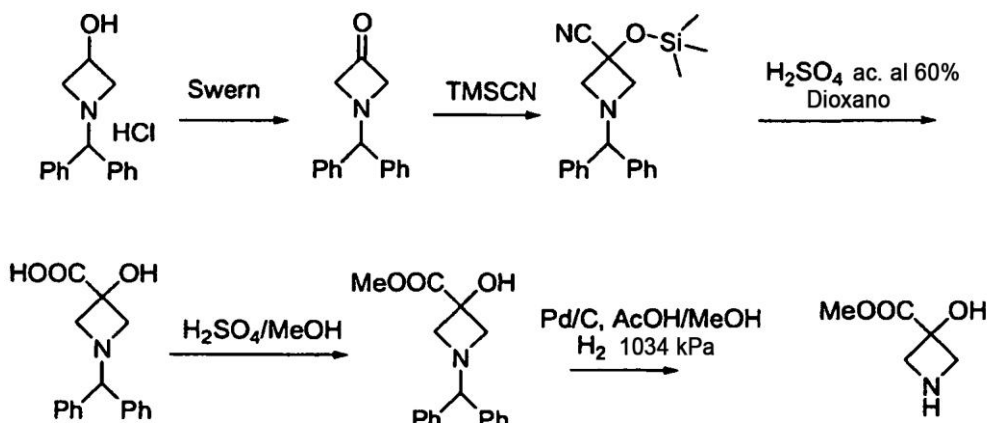
Síntesis de clorhidrato de azetidin-3-carboxilat de metilo



A una suspensión de ácido azetidin-3-carboxílico (20 g, 198 mmol) en 500 ml de MeOH anhidro bajo nitrógeno a 0 °C se añadió lentamente gota a gota cloruro de tionilo (36 ml, 495 mmol) durante 4 h. La solución amarillo claro transparente resultante se selló y se colocó en un congelador a 0 °C durante la noche. Por la mañana la mezcla de reacción se concentró a vacío, y el aceite resultante se trató con 100 benceno anhidro y se concentró a vacío dando un sólido. Esto se repitió en benceno anhidro. El sólido amarillo claro resultante se secó a vacío dando clorhidrato de azetidin-3-carboxilato de metilo. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ ppm 4,21-4,30 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,71-3,78 (m, 1H).

Referencia G

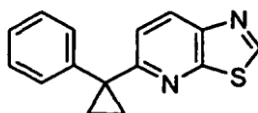
Síntesis de 3-hidroxiazetidin-3-carboxilat de metilo



Pueden encontrarse procedimientos experimentales en la publicación de patente WO 02/7109334.

Referencia H

Síntesis de 5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridina



Etapa 1

Se añadió cloruro de etil oxalilo (27 ml, 240 mmol) durante 30 min a una solución de 2,6-dicloropiridin-3-amina (38,8 g, 238 mmol) y trietilamina (34 ml, 240 mmol) en THF (500 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 15 min, luego se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó durante 2 h. Se añadieron secuencialmente más Et_3N (9,3 ml; 0,28 equiv) y cloruro de etil oxalilo (7,45 ml; 0,28 equiv), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 30 min. Se añadió agua (100 ml) a la solución de reacción, y se eliminó el THF a vacío, proporcionando un precipitado color castaño. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (800 ml), y el extracto orgánico se separó, se lavó secuencialmente con agua (3x200 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío proporcionando un sólido color castaño. Este sólido se suspendió en Et_2O (100 ml) y luego se recogió por filtración a

vacío. La torta del filtro se lavó con Et₂O (2x30 ml) y se secó a vacío proporcionando 2-(2,6-dicloropiridin-3-ilamino)-2-oxoacetato de etilo como un sólido color castaño. EM (IEP) m/z: Calculado: 262,0; Observado: 262,9 (M⁺+1).

Etapas 2

- 5 A una solución de 2-(2,6-dicloropiridin-3-ilamino)-2-oxoacetato de etilo (48,92 g, 186,0 mmol) en tolueno (380 ml) se añadió reactivo de Lawesson (75,21 g, 186,0 mmol), y la suspensión resultante se agitó a 90 °C durante 4h. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite™, lavando con 300 ml de tolueno. Los filtrados reunidos se concentraron a vacío a 40 °C, y el residuo se recogió en CH₂Cl₂ (200 ml) y se filtró a través de una almohadilla de 200 g de gel de sílice, lavando con más CH₂Cl₂ (4 x 150 ml). El filtrado se concentró a vacío proporcionando 2-(2,6-dicloropiridin-3-ilamino)-2-tioacetato de etilo como un sólido naranja.

10 Etapas 3

- Una mezcla de 2-(2,6-dicloropiridin-3-ilamino)-2-tioacetato de etilo (49,11 g, 175,9 mmol) y carbonato de cesio (57,32 g, 175,9 mmol) en THF (350 ml) se calentó a 50 °C durante 6 h. La suspensión de reacción se diluyó entonces con agua (700 ml) y se eliminó el THF a vacío a 23 °C. La suspensión resultante se enfrió hasta 0 °C, y el sólido precipitado se recogió por filtración a vacío, se lavó con agua, y se secó a vacío proporcionando 5-clorotiazolo[5,4-b]piridin-2-carboxilato de etilo como un sólido amarillo-naranja. EM (IEP) m/z: Calculado: 242,0; Observado: 243,0 (M⁺+1).

Etapas 4

- 20 Una mezcla de 5-clorotiazolo[5,4-b]piridin-2-carboxilato de etilo (500 mg, 2,06 mmol), ácido 1-fenilvinilborónico (366 mg, 2,47 mmol), Pd(OAc)₂ (18,5 mg, 82,4 μmol), carbonato de cesio (1,343 g, 4,12 mmol), y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (S-Phos; 33,8 mg, 82,4 μmol) en tolueno (10,0 ml) se roció con argón, luego se calentó a 90 °C durante 21,5 h. La solución marrón resultante se diluyó con diclorometano (30 ml) y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (lavando la almohadilla con acetato de etilo (3x30 ml)). El filtrado se concentró a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 0-70%/hexanos) proporcionando 5-(1-fenilvinil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-carboxilato de etilo como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 310,1; Observado: 311,1 (M⁺+1).

Etapas 5

- 30 A una solución de 5-(1-fenilvinil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-carboxilato de etilo (1,04 g, 3,35 mmol) en THF (12,9 ml) se añadió hidróxido sódico (1,0N, ac.) (3,35 ml, 3,35 mmol), y la suspensión resultante se agitó a 25 °C durante 5 min. La solución de reacción se concentró seguidamente a vacío a 25 °C proporcionando 5-(1-fenilvinil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-carboxilato de sodio como un sólido naranja claro.

Etapas 6

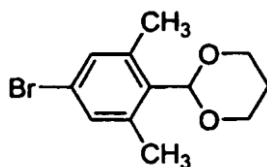
- 35 Se disolvió 2-metilpropan-2-olato potásico (0,66 g, 5,9 mmol) en DMSO anhidro (19,5 ml) bajo argón. Se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (1,3 g, 5,9 mmol) a la solución resultante en una porción. Después de 10 min, esto se disolvió, y la solución transparente resultante se añadió mediante cánula (durante ~2 min) a una suspensión de 5-(1-fenilvinil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-carboxilato de sodio (1,19 g, 3,9 mmol) en DMSO (5 ml) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. La solución de reacción se diluyó entonces con HCl 1,0 N (8,0 ml) y se repartió entre diclorometano (400 ml) y agua (400 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con más diclorometano (200 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío proporcionando ácido 5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-carboxílico bruto como un aceite amarillo. EM (IEP) m/z: Calculado: 296,1; Observado: 297,0 (M⁺+1).

Etapas 7

- 45 Una solución de ácido 5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-carboxílico (1,16 g, 3,91 mmol) en THF (78,0 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min. La solución de reacción se concentró entonces a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 0-45%/Hexanos) proporcionando 5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridina como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 252,1; Observado: 253,0 (M⁺+1).

Referencia I

Síntesis de 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-1,3-dioxano



Etapa 1

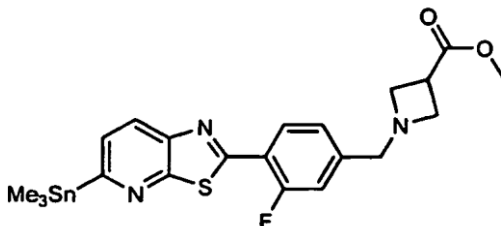
Una mezcla de 4-bromo-2,6-dimetilbencenamina (20 g, 100 mmol) y HCl conc. (100 ml) en agua (100 ml) se sometió a ultrasonidos durante 5 min y luego se enfrió hasta 0 °C. Se añadió una solución de nitrito sódico (6,9 g, 100 mmol) en agua (25 ml), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se neutralizó mediante la adición de bicarbonato sódico sólido. La mezcla resultante se vertió lentamente (en porciones) en una solución de cianuro potásico (6,5 g, 100 mmol) y cianuro de cobre (I) (9,0 g, 100 mmol) en agua (50 ml). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 30 min, luego se enfrió hasta 25 °C y se extrajo con EtOAc (3×150 ml). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a vacío proporcionando 4-bromo-2,6-dimetilbenzonitrilo como un sólido marrón. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,56 (s, 2 H), 2,45 (s, 6 H).

Etapa 2

Se añadió DIBAL-H (1,0M en hexanos; 22,0 ml, 22,0 mmol) a una solución de 4-bromo-2,6-dimetilbenzonitrilo (3,87 g, 18 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 3 h. Se añadió entonces lentamente solución acuosa saturada de tartrato potásico (75 ml), y la mezcla resultante se agitó intensamente durante 30 min. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, EtOAc al 0-20%/hexanos) proporcionó 4-bromo-2,6-dimetilbenzaldehído como un sólido marrón claro.

Etapa 3

Una mezcla de 4-bromo-2,6-dimetilbenzaldehído (2,51 g, 12 mmol), ácido 4-metilbencenosulfónico (0,20 g, 1,2 mmol), y propano-1,3-diol (1,2 ml, 16 mmol) en tolueno (200 ml) se calentó bajo nitrógeno a 140 °C durante 16 h, usando una trampa de Dean-Stark para eliminar el agua. La solución de reacción se enfrió entonces hasta 25 °C, se diluyó con EtOAc (200 ml), y se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a vacío proporcionando un aceite amarillo-marrón. Se añadió hexano (200 ml) al aceite, y la mezcla resultante se agitó intensamente durante 10 min, dando lugar a la precipitación de un sólido. Este sólido se recogió por filtración a vacío, se lavó con hexanos (100 ml), y se secó a vacío proporcionando 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-1,3-dioxano como un sólido color castaño.

Referencia J**Síntesis de 1-(3-fluoro-4-(5-(trimetilestannil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)azetidín-3-carboxilato de metilo**Etapa 1

Una suspensión de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-clorotiazolo[5,4-b]piridina (5,00 g, 14,3 mmol) en 100 ml 1:1 THF/SN HCl ac. se calentó en un tubo sellado hasta 70 °C. La mezcla naranja espesa se enfrió ligeramente y se añadieron 50 ml más de THF. La mezcla de reacción se selló y se continuó calentando. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió y se dejó agitar 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió y se eliminó el THF a vacío. El sólido amarillo resultante se recogió por filtración a través de una frita, aclarando con agua. El material se secó en la frita durante varias horas y se secó a vacío durante la noche dando 4-(5-clorotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobenzaldehído como un sólido amarillo claro/naranja. EM (IEP) m/z: Calculado: 292,0; Observado: 292,9 (M⁺+1).

Etapa 2

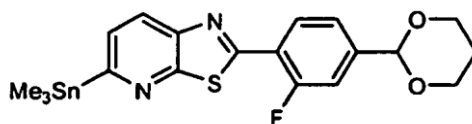
Una mezcla de 4-(5-clorotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobenzaldehído (2,08 g, 7,11 mmol), clorhidrato de azetidín-3-carboxilato de metilo (1,62 g, 10,7 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,86 ml, 10,7 mmol) en diclorometano (40,00 ml) y metanol (30,00 ml) se agitó durante 5 min. A continuación, se añadió acético ácido (1,64 ml, 28,4 mmol) y la mezcla se dejó agitar durante 90 min a 50 °C. Se añadió cianoborohidruro sódico (0,223 g, 3,55 mmol). Después de 15 min, se eliminó el disolvente y la mezcla se concentró sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, columna de 120 g, EtOAc al 30-40%/hex seguido por (TEA al 3% en EtOAc/hex) 50-60% dio 1-((4-(5-clorotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorofenil)metil)azetidín-3-carboxilato de metilo. EM (IEP) m/z: Calculado: 391,1; Observado: 392,0 (M⁺+1).

Etapas 3

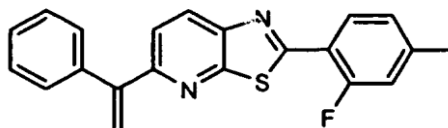
- Se combinaron 1-((4-(5-clorotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorofenil)metil)azetidín-3-carboxilato de metilo (1,40 g, 3,57 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexametildiestannano (2,34 g, 7,15 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,206 g, 0,179 mmol) en un recipiente con tapa estanca de 75 ml bajo argón. Se añadieron 15 ml de dioxano, y la mezcla de reacción se selló y se calentó hasta 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se adsorbió sobre 10 g de gel de sílice con DCM, secando, y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, EA al 0-100% /hexanos, dando 1-((3-fluoro-4-(5-(trimetilestannil)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)azetidín-3-carboxilato de metilo como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 521,1; Observado: 522,0 ($M^+ + 1$).

Referencia K

- 10 **Síntesis de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(trimetilestannil)tiazolo[5,4-b]piridina**

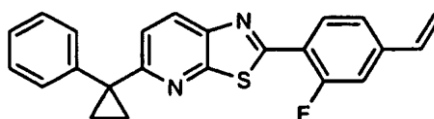


- Una mezcla de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-clorotiazolo[5,4-b]piridina (1,00 g, 2,9 mmol), hexametildiestaño (1,4 g, 4,3 mmol), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,16 g, 0,14 mmol) en 10 ml de dioxano se calentó hasta 80 °C durante la noche. Se determinó por CLEM que la mezcla oscura daba bien el producto deseado. El material se transfirió a un matraz con DCM, y se adsorbió sobre 5 g de gel de sílice, se secó, y se purificó por ISCO 40 g, EA al 0-30%/hexanos dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(trimetilestannil)tiazolo[5,4-b]piridina como un sólido blanquecino. EM (IEP) m/z: Calculado: 480,0; Observado: 481,0 ($M^+ + 1$).

Referencia L**Síntesis de 2-(2-fluoro-4-metilfenilo)-5-(1-fenilvinil)tiazolo[5,4-b]piridina**

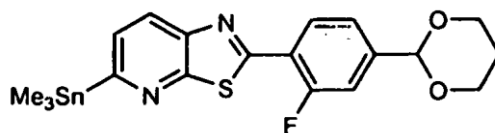
- Se sintetizó a partir de 1-bromo-2-fluoro-4-metilbenceno (10 g, 53 mmol) y 2,6-dicloro-3-isotiocianatopiridina (11 g, 53 mmol) de acuerdo con el procedimiento para la Síntesis del Intermedio (2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-fenilvinil)-tiazolo[5,4-b]piridina) dando 2-(2-fluoro-4-metilfenilo)-5-(1-fenilvinil)tiazolo[5,4-b]piridina como un sólido color castaño. EM (IEP) m/z: Calculado: 346,1; Observado: 347,1 ($M^+ + 1$).

- 25 Referencia M

Síntesis de 2-(2-fluoro-4-vinilfenil)-5-(1-fenilciclopropil)-tiazolo[5,4-b]piridina

- Se añadió cloruro de trimetilsililmagnesio, solución 1,1 M en THF (15 ml) gota a gota a una solución a 0 °C de 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (4,00 g, 11 mmol) en THF (80 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N ac. y se extrajo con EtOAc dos veces, se secó sobre Mg SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en THF (100 ml), y se enfrió hasta 0 °C en baño de hielo. Se añadió lentamente la suspensión de t-butoxido potásico (2,4 g, 21 mmol) en THF (12 ml). Al final de la adición la mezcla de reacción se dejó agitar durante 30 min a 0 °C. En este momento se añadió HCl 1 N y la mezcla se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄. El residuo se concentró a vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice proporcionando 2-(2-fluoro-4-vinilfenil)-5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridina. EM (IEP) m/z: Calculado: 372,1; Observado: 373,0 ($M^+ + 1$).

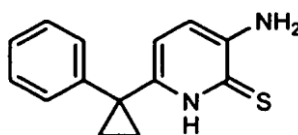
Referencia N**Síntesis de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(trimetilestannil)tiazolo-[5,4-b]piridina**



Una mezcla de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-clorotiazolo[5,4-b]piridina (1,00 g, 2,9 mmol), hexametildiestañio (1,4 g, 4,3 mmol), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,16 g, 0,14 mmol) en 10 ml de dioxano se calentó hasta 80 °C durante la noche. Se determinó por CLEM que la mezcla oscura procedía bien hasta el producto deseado. El material se transfirió a un matraz con DCM, y se adsorbió sobre 5 g de gel de sílice, se secó, y se purificó por ISCO 40 g, EA al 0-30%/hexanos dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(trimetilestannil)thiazolo[5,4-b]piridina como un sólido blanquecino. EM (IEP) m/z: Calculado: 480,0; Observado: 481,0 ($M^+ + 1$).

Referencia O

Síntesis de 3-amino-6-(1-fenilciclopropil)piridin-2(1H)-tionea



Etapla 1

A una solución a 0 °C de cloruro de metilmagnesio 3,0 M en THF (99 ml, 298 mmol) en 100 ml de THF bajo argón se añadió una solución de 2,6-dicloro-3-isotiocianatopiridina (43,6 g, 213 mmol) en 100 ml de THF lentamente gota a gota mediante embudo de adición durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se dejó agitar 1 h, luego se inactivó mediante adición lenta y cuidadosa de NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, y se transfirió a un embudo de separación con 200 ml de EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío dando un aceite espeso. El aceite se recogió en 200 ml de DMF y se trató con carbonato sódico (34 g, 319 mmol). El matraz de reacción se ajustó con un condensador de reflujo enfriado con aire y la mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C bajo nitrógeno. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió ligeramente y se vertió en una mezcla agitada de hielo y agua. La suspensión resultante (volumen total de aproximadamente 1,5 l) se agitó rápidamente durante 30 min, luego se filtró a través de una frita, aclarando con agua, luego se secó al aire y a vacío dando 5-cloro-2-metiltiazolo[5,4-b]piridina como un sólido color castaño. EM (IEP) m/z: Calculado: 184,0; Observado: 185,0 ($M^+ + 1$).

Etapla 2

Se cargó un matraz de fondo redondo de 1000 ml con ácido 1-fenilvinilborónico hidratado (36,7 g, 221 mmol), $(\text{amphos})_2\text{PdCl}_2$ (3,26 g, 4,60 mmol), y 5-cloro-2-metiltiazolo[5,4-b]piridina (34,0 g, 184 mmol) bajo argón. Se añadió dioxano (200 ml) seguido por una solución de carbonato potásico (61,1 g, 442 mmol) en 60 ml de agua, y la reacción se ajustó con un condensador de reflujo enfriado con agua y se evacuó con argón. La suspensión resultante se calentó hasta 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y se diluyó con 200 ml de MTBE y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío dando un aceite marrón espeso. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, EA al 0-30%/hexanos dando 2-metil-5-(1-fenilvinil)thiazolo[5,4-b]piridina como un aceite marrón. EM (IEP) m/z: Calculado: 252,1; Observado: 253. ($M^+ + 1$).

Etapla 3

Se disolvió casi totalmente 2-metilpropan-2-olato potásico (32,3 g, 288 mmol) en 250 ml de DMSO bajo argón en un matraz de fondo redondo de tres bocas y 1 litro. Se añadió yoduro de trimetil sulfoxonio (63,3 g, 288 mmol) en 2 porciones, separadas por 15 min. La mezcla de reacción se calentó después de la adición. Después de 15 min, se ajustó a la reacción un condensador de reflujo enfriado con agua y se calentó hasta 60 °C, y se añadió lentamente gota a gota mediante embudo de adición durante 30 min una solución de 2-metil-5-(1-fenilvinil)thiazolo[5,4-b]piridina (41,5 g, 164 mmol) en 125 ml de THF. La mezcla de reacción rojo oscuro resultante se enfrió rápidamente y luego se vertió sobre hielo y se añadieron 300 ml de NH_4Cl acuoso saturado. Se añadió acetato de etilo (500 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, 330 g, EA al 0-40%/hexanos dio 2-metil-5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridina como un sólido naranja. EM (IEP) m/z: Calculado: 266,1; Observado: 267,1 ($M^+ + 1$).

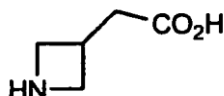
Etapla 4

A una suspensión de 2-metil-5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridina (17,0 g, 63,8 mmol) en 128 ml EtOH se añadió

hidróxido sódico 10 M en agua (128 ml, 1276 mmol). Se burbujeó argón a través de la suspensión resultante durante 5 min, luego se ajustó al matraz de reacción un condensador de reflujo enfriado con agua, se evacuó con argón, y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo intenso bajo argón. Después de 6 h, la mezcla de reacción se enfrió y se eliminó el EtOH a vacío. La suspensión resultante se vertió sobre hielo y se neutralizó con 260 ml de HCl 5N ac. hasta pH 4. Se formó un precipitado amarillo claro. El sólido se recogió por filtración a través de una frita de vidrio, aclarando con 2 x 200 ml de agua, y el sólido se secó bajo una bolsa de nitrógeno durante la noche. El posterior secado a vacío durante varias horas dio 3-amino-6-(1-fenilciclopropil)piridin-2(1H)-tione como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 242,1; Observado: 243,1 ($M^+ + 1$).

Referencia P

10 Síntesis de ácido 2-(azetidin-3-il)acético, sal del ácido trifluoroacético



Etapas 1

A una solución de 1-benzhidrilazetidin-3-ol (20 g, 0,835 mol) en piridina (167 ml) se añadió DMAP (12,24 g, 0,1 mM) y cloruro de p-tolueno sulfonilo a -40 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (200 ml) y agua. Se evaporó el disolvente, se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice, tamiz 100-200) y acetato de etilo al 10% hexano como eluyente obteniendo 1-benzhidril-3-(tolueno-4-sulfonil)-azetidina. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ ppm 7,76-7,74 (m, 2H), 7,34-7,15 (m, 12H), 4,89-4,85 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,47-3,43 (m, 2H), 3,06-3,03 (m, 2H), 2,43 (s, 3H).

Etapas 2

A una suspensión de hidruro sódico (4,97 g, 0,129 mol) en 130 ml de dimetilformamida anhidra se añadió malonato de dietilo (22,7 ml, 0,142 mol) gota a gota a 0 °C y esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió a la misma 1-benzhidril-3-(tolueno-4-sulfonil)-azetidina gota a gota a 0 °C y la mezcla de reacción se llevó a reflujo a 110 °C durante 20 h. Se inactivó el exceso de hidruro sódico con cloruro amónico, se eliminó el DMF, y la mezcla de reacción se repartió entre cloroformo y agua; la fase acuosa se extrajo con cloroformo, el disolvente se eliminó a vacío, y la purificación por (alúmina neutra) cromatografía y acetato de etilo al 30% /hexanos como eluyente proporcionó éster dietílico del ácido 2-(1-benzhidril-azetidin-3-il)-malónico. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ ppm 7,41-7,17 (m, 10H), 4,34 (s, 1H), 4,25-4,09 (m, 3H), 3,66 (d, 1H, $J=3,66\text{Hz}$), 3,41-3,37 (m, 2H); 3,07-2,99 (m, 1H), 2,93-2,90 (m, 2H), 1,25-1,23 (m, 6H).

Etapas 3

A una solución de éster dietílico del ácido 2-(1-benzhidril-azetidin-3-il)-malónico (20,2 g, 0,053 mol) en 159 ml de acetato de etilo, se añadió bajo nitrógeno hidróxido de paladio (0,741 g, 5,3 mmol), seguido por Boc_2O (115,01 ml, 68,8 mmol). La reacción se llevó a cabo bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se hizo pasar a través de celite, se lavó con acetato de etilo, se concentró, se purificó por cromatografía en columna (alúmina neutra) usando acetato de etilo al 4% /hexanos como eluyente dando éster dietílico del ácido 2-(1-terc-butoxicarbonil-azetidin-3-il)-malónico. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ ppm 4,23-4,17 (m, 4H), 4,16-4,06 (m, 2H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,62-3,59 (m, 1H), 3,12-3,10 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,28-1,24 (m, 6H).

Etapas 4

A una solución de éster dietílico del ácido 2-(1-terc-butoxicarbonil-azetidin-3-il)-malónico (3 g, 0,0952 mol) en 95 ml de tolueno se añadió (2,514 g, 0,0952 mol) de 18-crown-6. Se añadió gota a gota una solución de hidróxido sódico (0,1047 mol, 1,1 M) en etanol. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 h y luego se calentó hasta reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró a vacío, y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se eliminó el disolvente por evaporación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (alúmina neutra) usando acetato de etilo/hexanos como eluyente dando éster terc-butílico del ácido 3-etoxicarbonil-metil-azetidin-1-carboxílico.

Etapas 5

A una solución de éster terc-butílico del ácido 3-etoxicarbonil-metil-azetidin-1-carboxílico (2,3 g, 0,095 mol) en 30 ml de THF/MeOH/agua (3:2:1) se añadió (0,477 g, 11,35 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 25 °C. Se eliminaron a vacío el metanol y el THF, y la mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con HCl 2N, se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró dando ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)-azetidin-3-il)acético. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ ppm 4,12-4,07 (m, 2H), 3,66-3,60 (m, 2H), 2,91-2,84 (m, 1H), 2,68-2,66 (m, 2H), 1,43 (s,

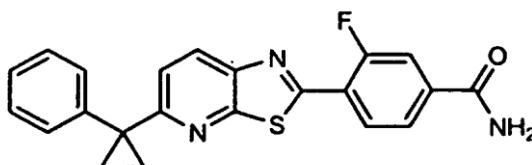
9H).

Etapa 6

Se disolvió ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-il)acético (0,308 g, 1,43 mmol) en 5 ml de diclorometano y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota ácido trifluoracético (1,47 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó el ácido trifluoracético a vacío dando sal del ácido trifluoracético del ácido 2-(azetidin-3-il)acético. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4,18-4,13 (m, 2H), 3,93-3,88 (m, 2H), 3,25-3,19 (m, 1H), 2,71 (d, 2H, J=7,6Hz).

Referencia Q

Síntesis de 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzamida



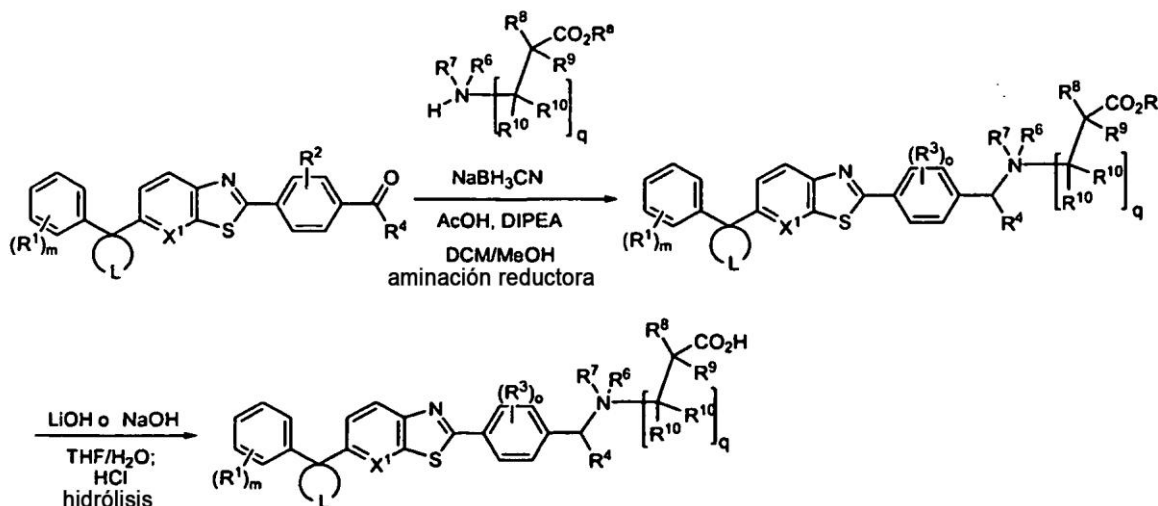
10

Se disolvió ácido 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzoico (107 mg, 0,274 mmol) en cloruro de tionilo a 65 °C durante 1 h antes de concentrar. La mezcla de reacción se disolvió en THF (1,4 ml) antes de añadir hidróxido de amonio (1,07 ml, 27,40 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se añadió a un embudo de separación, se repartió con bicarbonato sódico (saturado, acuoso), se lavó con bicarbonato sódico (saturado, acuoso), se separó, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró mediante evaporador rotatorio dando el compuesto del epígrafe después de CL preparativa. EM (IEP) m/z: Calculado: 389; Observado: 390,1 (M^++1).

15

Referencia R

Procedimientos generales de aminación reductora e hidrólisis



20

Procedimiento general para la aminación reductora de aldehídos:

Una mezcla de aldehído (1,0 mmol), ácido acético (1,5-5 mmol), amina (1,5-5 mmol) y DIPEA (0-5 mmol, usada en proporción 1:1 con amina*sal HCl) en DCM/MeOH (1:1, 5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió cianoborohidruro sódico (0,5-1,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2-3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se diluyó con DCM, y el ácido se inactivó mediante adición de bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con DCM, y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó los productos deseados.

25

Procedimiento general para la hidrólisis de ésteres:

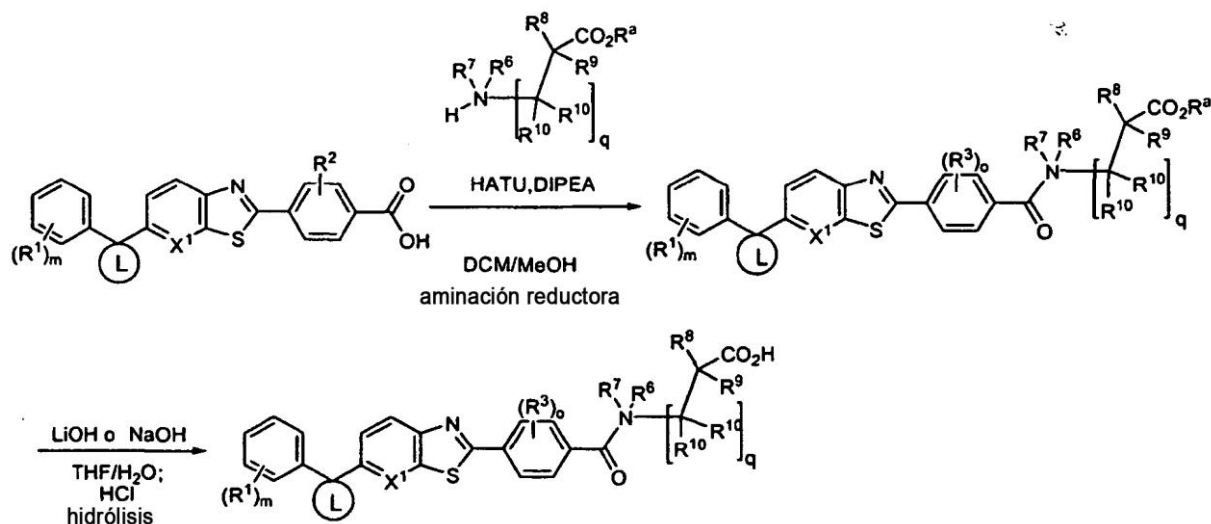
A una solución de éster (0,5 mmol) en 2 ml de THF se añadió hidróxido sódico (1,0M en agua, 1,5 mmol). La

30

reacción se agitó hasta finalización. El Se eliminó el THF a vacío, y el sólido se suspendió en 2 ml de agua. Se añadió HCl (1,0N en agua, 1,5 mmol) para neutralizar la base y la mezcla se sometió a ultrasonidos. Se añadió tampón fosfato (4 ml, 1M, pH 6) y la reacción se sometió a ultrasonidos. La suspensión se filtró y el sólido se aclaró con agua y EtOH y se secó a vacío dando el producto deseado. Ocasionalmente, se aislaron los compuestos como sales HCl. En estos casos, el Se eliminó el THF a vacío y la reacción se acidificó con HCl hasta aproximadamente pH 1-2. Los sólidos se recogieron por filtración, aclarando con agua y éter, y se secó a vacío dando los productos deseados como sal HCl.

Referencia S

Procedimientos generales de formación de amida e hidrólisis de éster



Procedimiento general para la formación de amidas:

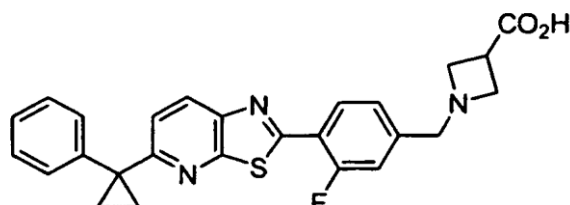
A ácido 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)benzoico se añadió N,N-dimetilformamida, N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y HBTU o HATU y se agitó durante 5 min. A continuación, se añadió la amina y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se añadió a un embudo de separación, se repartió con bicarbonato sódico (saturado, acuoso) o agua, se separó, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a vacío dando producto bruto. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa o cromatografía ultrarrápida dando el compuesto del epígrafe.

Procedimiento general para la hidrólisis de ésteres:

A una solución de éster (0,5 mmol) en 2 ml de THF se añadió hidróxido sódico (1,0M en agua, 1,5 mmol). La reacción se agitó hasta finalización. El Se eliminó el THF a vacío, y el sólido se suspendió en 2 ml de agua. Se añadió HCl (1,0N en agua, 1,5 mmol) para neutralizar la base, y la mezcla se sometió a ultrasonidos. Se añadió tampón fosfato (4 ml, 1 M, pH 6) y la reacción se sometió a ultrasonidos. La suspensión se filtró y el sólido se aclaró con agua y EtOH y se secó a vacío dando el producto deseado. Ocasionalmente, los compuestos se aislaron como sales HCl. En estos casos, el Se eliminó el THF a vacío, y la reacción se acidificó con HCl hasta aproximadamente pH 1-2. Los sólidos se recogieron por filtración, aclarando con agua y éter, y se secó a vacío dando los productos deseados como sales HCl.

Ejemplo 1

Síntesis de ácido 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-metil)azetidín-3-carboxílico



Etapas 1

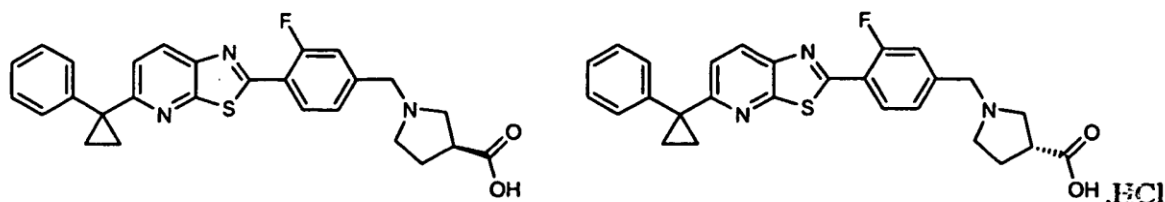
La reacción de 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-benzaldehído (1,3 g, 3,4 mmol) y clorhidrato de azetidina-3-carboxilato de metilo (0,77 g, 5,1 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para aminación reductora dio 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)-azetidina-3-carboxilato de metilo como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 473,2; Observado: 474,1 ($M^+ + 1$).

Etapas 2

La hidrólisis de 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (1,2 g, 2,5 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para hidrólisis de éster dio ácido 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)azetidina-3-carboxílico como un sólido blanquecino. EM (IEP) m/z: Calculado: 459,1; Observado: 460,0 ($M^+ + 1$). RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,21 - 8,33 (m, 2 H), 7,28 - 7,49 (m, 7 H), 7,04 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 3,65 (s, 2 H), 3,39 - 3,49 (m, 2 H), 3,18 - 3,37 (m, 3 H), 1,62 - 1,76 (m, 2 H), 1,32 - 1,45 (m, 2 H)

Ejemplo 2

Síntesis de clorhidrato del ácido (R)-1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)pirrolidina-3-carboxílico y clorhidrato del ácido (S)-1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)pirrolidina-3-carboxílico

Etapas 1

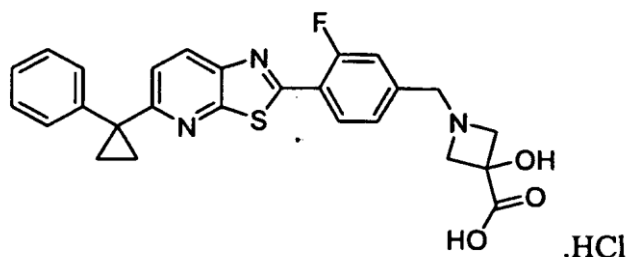
La reacción de 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-benzaldehído (0,300 g, 0,801 mmol) y clorhidrato de pirrolidina-3-carboxilato de metilo (0,199 g, 1,20 mmol), de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para aminación reductora proporcionó la mezcla racémica de 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo. EM (IEP) m/z: Calculado: 487,2; Observado: 488,0 ($M^+ + 1$). Los enantiómeros de 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo se separaron por cromatografía SFC (Columna: Chiralpak AS-H (21 x 250 mm, 5 μ m); A: CO_2 líquido; B: Isopropanol (DEA al 0,2%); Isocrática: 56:44 (A:B); Caudal: 70 ml/min; Presión de salida: 100 bar) dando 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)pirrolidina-3-carboxilato de (R)-metilo 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)pirrolidina-3-carboxilato de (S)-metilo.

Etapas 2

Se procesaron ambos enantiómeros de 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo por separado de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para la hidrólisis de éster dando clorhidrato del ácido (R)-1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)pirrolidina-3-carboxílico y clorhidrato del ácido (S)-1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)pirrolidina-3-carboxílico. EM (IEP) m/z: Calculado: 473,2; Observado: 474,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 3

Síntesis de clorhidrato del ácido 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)-3-hidroxiazetidina-3-carboxílico



Etapla 1

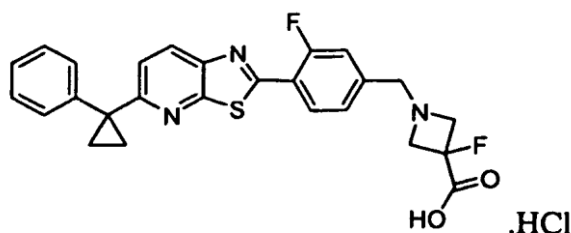
La reacción de 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-benzaldehído (0,209 g, 0,56 mmol) y 3-hidroxiacetidin-3-carboxilato de acetato de metilo (0,14 g, 0,73 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para aminación reductora proporcionó 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo [5,4-b]piridin-2-il)fenil)-metil)-3-hidroxiacetidin-3-carboxilato de metilo. EM (IEP) m/z: Calculado: 489,2; Observado: 490,0 ($M^+ + 1$).

Etapla 2

La hidrólisis de 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)-3-hidroxiacetidin-3-carboxilato de metilo (0,030 g, 0,061 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para la hidrólisis de éster proporcionó clorhidrato del ácido 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)-3-hidroxiacetidin-3-carboxílico. EM (IEP) m/z: Calculado: 475,1; Observado: 476,0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 4

Síntesis de clorhidrato del ácido 3-fluoro-1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-fenil)metil)azetidín-3-carboxílico

Etapla 1

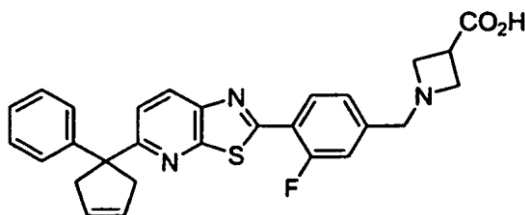
A una solución de 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)-3-hidroxiacetidin-3-carboxilato de metilo (0,0334 g, 0,068 mmol) a 0 °C en DCM anhidro se añadió 1,0 ml de DAST (0,011 ml, 0,082 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, momento en el cual la reacción se inactivó cuidadosamente con agua y se extrajo con DCM. Los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación por gel de sílice proporcionó 3-fluoro-1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)azetidín-3-carboxilato de metilo. EM (IEP) m/z: Calculado 491,2; Observado: 492,0 ($M^+ + 1$).

Etapla 2

La hidrólisis de 3-fluoro-1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)azetidín-3-carboxilato de metilo (0,0067 g, 0,014 mmol) de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de éster proporcionó clorhidrato del ácido 3-fluoro-1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)azetidín-3-carboxílico. EM (IEP) m/z: Calculado: 477,1; Observado: 478,0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 5

Síntesis de ácido 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopent-3-enil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-fenil)metil)azetidín-3-carboxílico

Etapla 1

A una suspensión de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-benciltiazolo[5,4-b]piridina (2,28 g, 5,6 mmol) en 40 ml de DMF bajo argón se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio, solución 1,0 M en tetrahydrofurano (7,0 ml, 7,0 mmol). Resultó una solución azul muy oscuro. Después de 2 min, se añadió yoduro de alilo (0,77 ml, 8,4 mmol) mediante jeringa y la reacción se volvió marrón. Después de 5 min, se añadió NH_4Cl acuoso saturado y la reacción se repartió entre agua y EA. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío. El material resultante se sometió a ultrasonidos en MTBE, se filtró, y se secó dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-

fluorofenil)-5-(1-fenilbut-3-enil)tiазolo[5,4-b]piridina como un sólido amarillo. EM (IEP) m/z: Calculado: 446,2; Observado: 447,1 ($M^{+}+1$).

Etapas 2

5 A una suspensión de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-fenilbut-3-enil)-tiazolo[5,4-b]piridina (1,17 g, 2,62 mmol) en 20 ml de DMF bajo argón se añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio, solución 1,0 M en tetrahidrofurano (3,28 ml, 3,28 mmol). La mezcla de reacción se volvió azul intenso/púrpura. Después de 2 min, se añadió yoduro de alilo (0,362 ml, 3,93 mmol) y la reacción se volvió naranja claro después de 1 min. Después de 5 min en total, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado, EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, ISCO, 80 g, EA al 0-40%/hexanos dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(4-fenilhepta-1,6-dien-4-il)tiazolo[5,4-b]piridina como una espuma blanca. EM (IEP) m/z: Calculado: 486,2; Observado: 487,1 (M⁺+1).

Etapa 3

15 A una solución de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(4-fenilhepta-1,6-dien-4-il)tiазolo[5,4-b]piridina (1,07 g, 2,20 mmol) en 44 ml de DCM bajo argón se añadió dicloruro de triciclohexilfosfina[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno]bencilideno]rutenio(IV) (93,3 mg, 0,110 mmol). La mezcla de reacción se volvió rojo-marrón y se ajustó a un condensador de reflujo enfriado con agua y se calentó hasta reflujo. Después de 5h, la mezcla de reacción se enfrió, se concentró a vacío, se cargó en una columna ISCO de 80 g de gel de sílice, y se purificó con un gradiente de EA al 0-30%/hexanos dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-fenilciclopropent-3-enil)tiазolo [5,4-b]piridina como un sólido blanquecino. EM (IEP) m/z: Calculado: 458,2; Observado: 459,1 ($M^{+}+1$).

20 Etapas 4

Una suspensión de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-fenilciclopent-3-enil)-tiazolo[5,4-b]piridina (0,550 g, 1,20 mmol) en 8 ml de THF/HCl 5N 1:1 se calentó hasta 70 °C en un vial sellado. Después de 30 min, la mezcla de reacción se enfrió, se trató con hielo, NaOH 10N hasta basicidad, y EA. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío dando 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopent-3-enil)-tiazolo[5,4-b] piridin-2-il) benzaldehído que se usó sin purificación posterior. EM (IEP) m/z: Calculado: 400,1; Observado: 401,1 (M⁺+1).

Etapas 5

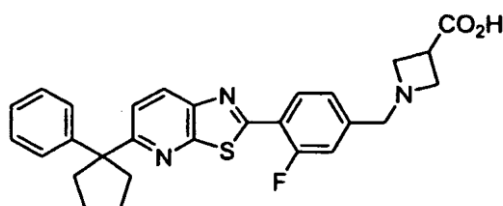
La reacción de 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopent-3-enil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-benzaldehído (0,48 g, 1,2 mmol), clorhidrato de azetidin-3-carboxilato de metilo (0,365 g, 2,41 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para aminación reductora dio 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopent-3-enil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)- metil)azetidin-3-carboxilato metilo de como un aceite que solidificó parcialmente a un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 499,0; Observado: 500,1 ($M^+ + 1$).

Etapas 6

La hidrólisis de 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopent-3-enil)tiазolo[5,4-b]piridin-2il)fenil)metil)azetidín-3-carboxilato de metilo (0,086 g, 0,17 mmol) de acuerdo con la Referencia F y el procedimiento general para la hidrólisis de éster dio ácido 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopent-3-enil)tiазolo[5,4-b]piridin-2il)fenil)metil)azetidín-3-carboxílico como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 485,2; Observado: 486,1 ($M^{+}+1$).

Ejemplo 6

Síntesis de ácido 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopentil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-metil)azetidín-3-carboxílico



Etapas 1

45 A una mezcla de 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopent-3-enil)tiазolo[5,4-b]piridin-2il)fenil)metil)azetidín-3-carboxilato de metilo (0,333 g, 0,667 mmol) y Pd al 10%/C, agua al 50% (0,355 g, 0,333 mmol) bajo nitrógeno se añadieron 5 ml de MeOH y 5 ml de THF. La mezcla resultante se agitó rápidamente bajo un globo de H₂ durante 4 h. La mezcla de reacción se evacuó con nitrógeno, se filtró, aclarando con DCM, y se concentró a vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, ISCO EA al 0-100%/hexanos, dando 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopentil)

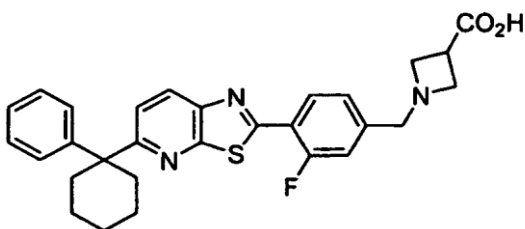
tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo como un aceite transparente e incoloro. EM (IEP) m/z: Calculado: 501,2; Observado: 502,1 ($M^+ + 1$).

Etapas 2

- 5 La hidrólisis de 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopentil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo (0,32 g, 0,64 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para la hidrólisis de éster dio ácido 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopentil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)azetidin-3-carboxílico como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 487,2; Observado: 488,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 7

Síntesis de ácido 1-((3-fluoro-4-(S-(1-fenilciclohexil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-metil)azetidin-3-carboxílico



10

Etapas 1

- Se burbujeó argón a través de una suspensión de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-benciltiazolo[5,4-b]piridina (1,00 g, 2,46 mmol) en 20 ml de DMF durante 5 min. A la mezcla de reacción rápidamente agitada se añadió LiHMDS 1,0M en THF (2,71 ml, 2,71 mmol) rápidamente gota a gota. La mezcla de reacción azul intenso resultante se agitó durante 2 min, momento en el que se añadió rápidamente mediante jeringa 4-bromo-1-buteno (0,499 ml, 4,92 mmol) se añadió rápidamente mediante jeringa. El color de la reacción lentamente se volvió púrpura durante 5 min, luego marrón durante aproximadamente 10-15 min más. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y MTBE. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-S-(1-fenilpent-4-enil)tiazolo[5,4-b]piridina como un sólido naranja EM (IEP) m/z: Calculado: 460,2; Observado: 461,1 ($M^+ + 1$).

20

Etapas 2

- Se burbujeó argón a través de una suspensión de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-fenilpent-4-enil)tiazolo[5,4-b]piridina (1,02 g, 2,21 mmol) en 20 ml de DMF durante 5 min. La suspensión se trató con bis(trimetilsilil)amida de sodio, solución 1,0 M en tetrahidrofurano (2,66 ml, 2,66 mmol) rápidamente mediante jeringa, dando una solución azul oscuro. Después de 2 min, yoduro de alilo (0,306 ml, 3,32 mmol) se añadió mediante jeringa, y el color viró gradualmente de azul a marrón claro. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y MTBE. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío. El aceite resultante se disolvió en DCM, se adsorbió sobre 7 g de gel de sílice, se secó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ISCO, 40 g, gradiente, EA al 0-50%/hexanos, dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(4-fenilocta-1,7-dien-4-il)tiazolo[5,4-b]piridina como una espuma amarillo claro EM (IEP) m/z: Calculado: 500,2; Observado: 501,1 ($M^+ + 1$).

30

Etapas 3

- A una solución de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(4-fenilocta-1,7-dien-4-il)tiazolo[5,4-b]piridina (0,580 g, 1,16 mmol) en 22 ml de DCM bajo argón se añadió dicloruro de triciclohexilfosfina[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno]bencilidenorutenio(IV) (0,0492 g, 0,0579 mmol). El matraz se ajustó a un condensador de reflujo enfriado con agua y se calentó hasta reflujo. La reacción se verificó después de 4 horas y se consideró completa. Se añadió gel de sílice (4 g) y la mezcla de reacción se secó, se purificó por ISCO, gradiente, EA al 0-100%/hexanos, dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-fenilciclohex-3-enil)tiazolo[5,4-b]piridina como una espuma/aceite que solidificó a un sólido blanquecino. EM (IEP) m/z: Calculado: 472,2; Observado: 473,2 ($M^+ + 1$).

35

Etapas 4

- Una mezcla de paladio al 10% sobre carbón, 50% de humedad de agua (0,33 g, 0,31 mmol) y 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-fenilciclohex-3-enil)tiazolo[5,4-b]piridina (0,492 g, 1,0 mmol) bajo nitrógeno se trató con 10 ml de THF y se expuso a 1 atm de H_2 gas mediante un globo. La mezcla de reacción se dejó agitar 36 h, luego se evacuó con nitrógeno, se filtró, aclarando con DCM. El filtrado se concentró a vacío dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-fenilciclohexil)tiazolo[5,4-b]piridina como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 474,2; Observado: 475,1 ($M^+ + 1$).

45

Etapla 5

- Una suspensión de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-fenilciclohexil)tiазolo[5,4-b]piridina (0,467 g, 0,984 mmol) en 5 ml de THF/ HCl 5N 1:1 se selló y se calentó hasta 80 °C. La solución amarilla resultante se dejó agitar 3 h, se enfrió, y luego se trató con hielo y NaOH 10N hasta basicidad. La mezcla de reacción se repartió entre EA y agua, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró a vacío dando 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclohexil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído como un aceite/sólido que contenía algo de material de partida. Este material se utilizó sin purificación posterior. EM (IEP) m/z: Calculado: 416,1; Observado: 417,1 ($M^+ + 1$).

Etapla 6

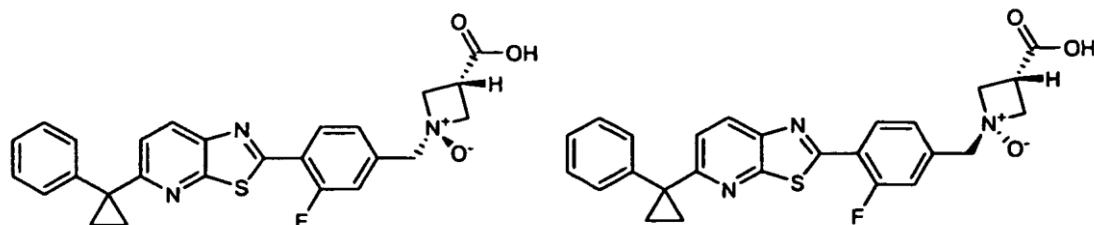
- La reacción de 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclohexil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-benzaldehído (0,36 g, 0,85 mmol), clorhidrato de azetidín-3-carboxilato de metilo (0,388 g, 2,56 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para aminación reductora dio 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclohexil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-metil)azetidín-3-carboxilato de metilo como un aceite que solidificó a un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 515,2; Observado: 516,1 ($M^+ + 1$).

Etapla 7

- El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para la hidrólisis de éster a partir de 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclohexil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-metil)azetidín-3-carboxilato de (0,290 g, 0,562 mmol) dando ácido 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclohexil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-metil)azetidín-3-carboxílico como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 501,2; Observado: 502,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 8

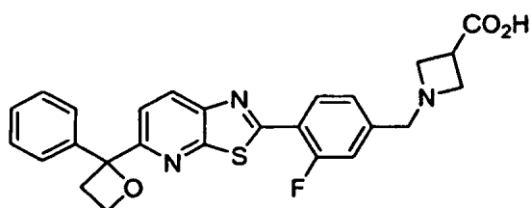
- Síntesis de 1-óxido de (1R,3S)-3-carboxi-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)azetidina y 1-óxido de (1S,3R)-3-carboxi-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)azetidina**



- Una suspensión de ácido 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-fenil)-metil)azetidín-3-carboxílico (0,084 g, 0,18 mmol) y mCPBA (0,063 g, 0,37 mmol) en 5 ml de MeOH al 10%/DCM se agitó rápidamente a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 10 min, la mezcla de reacción se volvió transparente. Después de 10 minutos más se formó un precipitado. Después de 10 minutos más, la mezcla de reacción se filtró, aclarando con DCM. El sólido se recogió y se secó a vacío dando N-óxido del ácido 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-metil)azetidín-3-carboxílico como una mezcla de isómeros. Los isómeros se separaron por RPHPLC (A=ácido fórmico al 0,2% en agua; B=ácido fórmico al 0,04% en acetonitrilo; 30x100, Gemini Axia, 5um) dando 1-óxido de (1r,3s)-3-carboxi-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)azetidina y 1-óxido de (1s,3r)-3-carboxi-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)azetidina. EM (IEP) m/z: Calculado: 475,1; Observado: 476,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 9

- Síntesis de ácido 1-((3-fluoro-4-(5-(2-feniloxetan-2-il)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-metil)azetidín-3-carboxílico**

Etapla 1

Una solución de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-fenilvinil)tiазolo[5,4-b]piridina (2,66 g, 6,4 mmol) en

- CH₂Cl₂/MeOH 3:1 (128 ml) a -78 °C se trató con ozono durante 15 min. La solución se roció entonces con O₂, se añadió sulfuro de dimetilo (18 ml), y se dejó agotar el baño. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 3 d y luego se concentró a vacío. Este residuo se recogió en CH₂Cl₂ (400 ml) y se lavó secuencialmente con agua y salmuera, luego se concentró a vacío proporcionando (2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)tiазolo[5,4-b]piridin-5-il)(fenil) metanona como un sólido amarillo. EM (IEP) m/z: Calculado: 420,1; Observado: 421,1 (M⁺+1).

Etapa 2

- A una suspensión de (2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)tiазolo[5,4-b]piridin-5-il)(fenil)metanona (718,0 mg, 1708 μmol) en metanol (12,0 ml) y THF (4,8 ml) se añadió borohidruro sódico (64,6 mg, 1708 μmol), y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 10 min. Se añadió entonces NH₄Cl acuoso saturado (10 ml) y se eliminaron el MeOH y el THF a vacío. La suspensión resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío proporcionando (2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)tiазolo[5,4-b]piridin-5-il)(fenil) metanol como un sólido amarillo. EM (IEP) m/z: Calculado: 422,1; Observado: 423,0 (M⁺+1).

Etapa 3

- Se añadió ácido clorhídrico (5,0N, ac., 5,3 ml, 26500 μmol) a (2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)tiазolo[5,4-b] piridin-5-il)(fenil)metanol (590 mg, 1397 μmol) en THF (28,0 ml), y la solución resultante se agitó a 60 °C durante 3 h. Se añadieron entonces secuencialmente NaOH 5,0N (ac) (5,3 ml) y NaHCO₃ ac. saturado (20 ml), y se eliminó el THF a vacío. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso semisaturado. La fase orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío proporcionando 3-fluoro-4-(5-(piridina(fenil)-metil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído como un sólido naranja claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 364,1; Observado: 365,0 (M⁺+1).

Etapa 4

- La reacción de 3-fluoro-4-(5-(piridina(fenil)-metil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-benzaldehído (550,0 mg, 1509 μmol) y clorhidrato de azetidín-3-carboxilato de metilo (229 mg, 1509 μmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para aminación reductora dio 1-((3-fluoro-4-(5-(piridina(fenil)-metil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)(fenil)-metil) azetidín-3-carboxilato de metilo como una espuma amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 463,1; Observado: 464,1 (M⁺+1).

Etapa 5

- Una mezcla de 1-((3-fluoro-4-(5-(piridina(fenil)-metil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)(fenil)-metil)azetidín-3-carboxilato de metilo (340 mg, 734 μmol) y dióxido de manganeso (1275 mg, 14670 μmol) en CH₂Cl₂ (49,0 ml) se agitó a 25 °C durante 1,5 h. La solución resultante se filtró a través de Celite[™], lavando con CH₂Cl₂ (40 ml). Los filtrados reunidos se concentraron a vacío proporcionando 1-((4-(5-benzotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorofenil)metil)azetidín-3-carboxilato de metilo como un sólido blanquecino. EM (IEP) m/z: Calculado: 461,1; Observado: 462,0 (M⁺+1).

Etapa 6

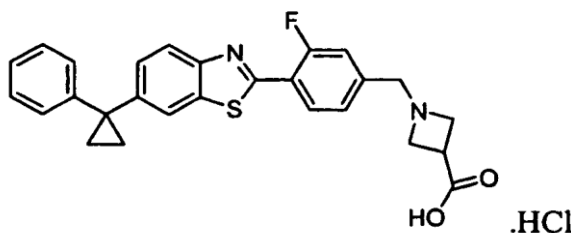
- Una mezcla de hidróxido de litio hidratado (66,4 mg, 1582 μmol) y 1-((4-(5-benzotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorofenil)metil)azetidín-3-carboxilato de metilo (233,0 mg, 505 μmol) en THF (12,6 ml) y agua (1,7 ml) se agitó a 25 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua (1,0 ml), se acidificó con HCl 1,0 N (1,58 ml), se llevó hasta pH 6 con tampón fosfato 0,05M (1,0 ml), y se concentró parcialmente a vacío. El precipitado resultante se recogió por filtración a vacío, se lavó con agua (3,0 ml), y se secó a vacío proporcionando ácido 1-((4-(5-benzotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorofenil)metil)-azetidín-3-carboxílico como un sólido incoloro. EM (IEP) m/z: Calculado: 447,1; Observado: 448,0 (M⁺+1).

Etapa 7

- Una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (230 mg, 1047 μmol) y t-butoxido potásico (1,0M en t-BuOH) (1,047 ml, 1,047 mmol) en t-BuOH (1,0 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min. Se añadió ácido 1-((4-(5-benzotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorofenil)metil)azetidín-3-carboxílico (93,7 mg, 0,209 mmol) en una porción, y la suspensión resultante se agitó a 50 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con tampón fosfato 0,05M pH 6 (2,0 ml), se acidificó con HCl 1,0 N (750 μl), se diluyó con agua (15 ml), y se concentró parcialmente a vacío. El precipitado resultante se recogió por filtración a vacío, se lavó con agua (3,0 ml), y se secó a vacío. La HPLC de fase inversa de este sólido (C₁₈, CH₃CN/H₂O + 0,1% de formiato amónico) proporcionó ácido 1-((3-fluoro-4-(5-(2-feniloxetan-2-il)-tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)(fenil)-metil)azetidín-3-carboxílico como un sólido incoloro. EM (IEP) m/z: Calculado: 475,1; Observado: 476,1 (M⁺+1).

Ejemplo 10

Síntesis de clorhidrato del ácido 1-((3-fluoro-4-(6-(1-fenilciclopropil)benzo[d]tiазol-2-il)(fenil)-metil)- azetidín-3-carboxílico



Etapa 1

- Se añadió tiofosgeno (22 ml, 289 mmol) a una suspensión de carbonato sódico (61,0 g, 579 mmol) y 4-bromo-2-fluoroanilina (50,0 g, 263 mmol) en CHCl_3 (1 l). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA, las sales inorgánicas se separaron por filtración, y el filtrado se concentró dando 4-bromo-2-fluoro-1-isotio-cianatobenceno como un sólido color castaño que se convirtió en 2-(4-(1,3-dioxan-2-yl)-2-fluorofenil)-6-bromobenzo[d]tiazol como se ha descrito antes en la Referencia A.

Etapa 2

- Una suspensión de $(\text{amphos})_2\text{PdCl}_2$ (0,114 g, 0,161 mmol), carbonato potásico (2,85 g, 20,6 mmol), ácido 1-fenilvinilborónico (2,10 g, 14,2 mmol), 2-(4-(1,3-dioxan-2-yl)-2-fluorofenil)-6-bromobenzo[d]tiazol (2,54 g, 6,44 mmol) en 20 ml de dioxano/4 ml de agua se evacuó con argón y se selló, y se calentó a 90 °C durante la noche. Por la mañana la mezcla de reacción se enfrió y se consideró completada por CLEM. La mezcla de reacción se repartió entre EA/ H_2O y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró dando un sólido. El material se suspendió en MeOH y se filtró. El sólido resultante se secó a vacío dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-yl)-2-fluorofenil)-6-(1-fenilvinil)benzo[d]tiazol as como un sólido amarillo yema. EM (IEP) m/z: Calculado: 417,1; Observado: 418,0 ($\text{M}^+ + 1$).

Etapa 3

- En un frasco de reacción se añadió (trimetilsilil)diazometano, 2,0 M en éter dietílico (2,4 ml, 4,8 mmol) como una mezcla de 2-(4-(1,3-dioxan-2-yl)-2-fluorofenil)-6-(1-fenilvinil)-benzo[d]tiazol (0,650 g, 1,6 mmol), en dioxano anhidro 15,00 ml. La mezcla de reacción se calentó hasta 150 °C durante 18 h. Momento en el que la mezcla de reacción bruta se concentró a vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice proporcionando una mezcla de isómeros 2-(4-(1,3-dioxan-2-yl)-2-fluorofenil)-6-(1-fenil-2-(trimetilsilil)ciclopropil)benzo[d]tiazol. EM (IEP) m/z: Calculado: 503,2 ; Observado: 504,0 ($\text{M}^+ + 1$).

Etapa 4

- En un frasco de reacción se combinaron 2-(4-(1,3-dioxan-2-yl)-2-fluorofenil)-6-(1-fenil-2-(trimetilsilil)ciclopropil)benzo[d]tiazol (1,305 g, 2,6 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio puro (25 ml, 25 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C en un baño de aceite y se dejó agitar durante 2 h. La mezcla se enfrió y se extrajo con EtOAc y agua, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 2-(4-(1,3-dioxan-2-yl)-2-fluorofenil)-6-(1-fenilciclopropil)-benzo[d]tiazol. EM (IEP) m/z: Calculado: 431,1; Observado: 432,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Etapa 5

- Una mezcla de 2-(4-(1,3-dioxan-2-yl)-2-fluorofenil)-6-(1-fenilciclopropil)-benzo[d]tiazol (0,061 g, 0,14 mmol) y HCl 5N (3,50 ml, 0,14 mmol) en THF (7,0 ml) se calentó hasta 70 °C durante 3 h. La reacción se enfrió y se concentró a vacío, se colocó en un baño de hielo y se basificó con NaOH ac. 5 N. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con agua y MeOH, y se secó a vacío proporcionando 3-fluoro-4-(6-(1-fenilciclopropil)-benzo[d]tiazol-2-yl)benzaldehído. EM (IEP) m/z: Calculado: 373,1 ; Observado: 374,0 ($\text{M}^+ + 1$).

Etapa 6

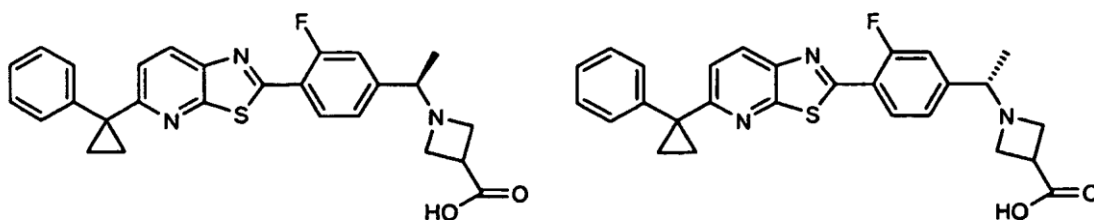
- La reacción de 3-fluoro-4-(6-(1-fenilciclopropil)benzo[d]tiazol-2-yl)benzaldehído (0,050 g, 0,13 mmol) y clorhidrato de azetidin-3-carboxilato de metilo (0,030 g, 0,20 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para aminación reductora proporcionó 1-((3-fluoro-4-(6-(1-fenilciclopropil)benzo[d]tiazol-2-yl)fenil)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo. EM (IEP) m/z: Calculado: 472,2; Observado: 473,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Etapa 7

- La hidrólisis de 1-((3-fluoro-4-(6-(1-fenilciclopropil)benzo[d]tiazol-2-yl)fenil)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo (0,0562 g, 0,12 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para la hidrólisis de éster proporcionó 1-((3-fluoro-4-(6-(1-fenilciclopropil)benzo[d]tiazol-2-yl)fenil)metil)azetidin-3-carboxílico clorhidrato del ácido. EM (IEP) m/z: Calculado: 458,2; Observado: 459,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 11

Síntesis de ácido (R)-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-etilazetidín-3-carboxílico y ácido (S)-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etilazetidín-3-carboxílico



5

Etapas 1

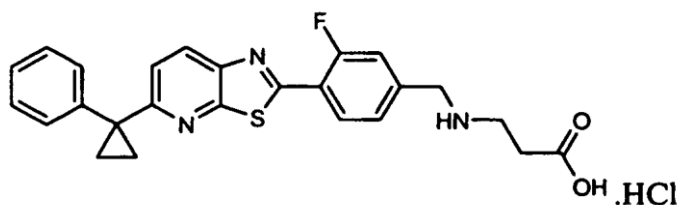
La reacción de 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanona (1,76 g, 4,53 mmol) y clorhidrato de azetidín-3-carboxilato de metilo (1,03 g, 6,80 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para aminación reductora dio 1-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etilazetidín-3-carboxilato de metilo racémico. La separación de enantiómeros se llevó a cabo por cromatografía SFC (Columna: Chiralcel OJ-H (21 x 250 mm, 5 μ m) x 2; A: CO₂ líquido; B: Etanol (IPA 0,2%); Isocrática: 80:20 (A:B); Caudal: 70 ml/min; Presión de salida: 100 bar) dando 1-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etilazetidín-3-carboxilato de (R)-metilo 1-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etilazetidín-3-carboxilato de (S)-metilo. EM (IEP) m/z: Calculado: 487,2; Observado: 488,1 (M⁺+1).

Etapas 2

Por separado, se procesaron 1-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etilazetidín-3-carboxilato de (R)-metilo y 1-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etilazetidín-3-carboxilato de (S)-metilo de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para la hidrólisis de éster proporcionando clorhidrato del ácido (R)-1-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etilazetidín-3-carboxílico y clorhidrato del ácido (S)-1-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etilazetidín-3-carboxílico. EM (IEP) m/z: Calculado: 473,2; Observado: 474,0 (M⁺+1). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,38 (s ancho, 1 H), 8,11 - 8,48 (m, 2 H), 7,22 - 7,55 (m, 7 H), 7,03 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 2,90-3,69 (m, 6 H), 1,58 - 1,80 (m, 2 H), 1,33 - 1,47 (m, 2 H), 1,09-1,19 (m, 3 H)

Ejemplo 12

Síntesis de clorhidrato del ácido 3-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-metilamino)propanoico

**Etapas 1**

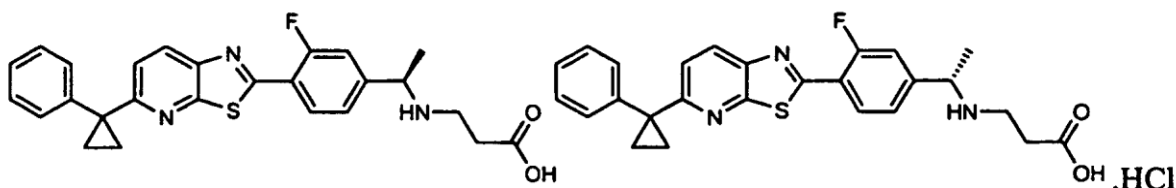
La reacción de 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-benzaldehído (0,100 g, 0,27 mmol) y clorhidrato del éster etílico de beta-alanina (0,062 g, 0,40 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para aminación reductora dio 3-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-metilamino)propanoato de etilo. EM (IEP) m/z: Calculado: 475,2; Observado: 476,1 (M⁺+1).

Etapas 2

La hidrólisis de 3-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-metilamino)propanoato de etilo (0,0909 g, 0,19 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para hidrólisis de éster dio clorhidrato del ácido 3-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-metilamino)propanoico. EM (IEP) m/z: Calculado: 447,1; Observado: 448,1 (M⁺+1). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,27 (s ancho, 1 H), 8,76 - 8,91 (m, 1 H), 8,42 (dd, J=7,9, 7,9 Hz, 1 H), 8,31 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,83 - 7,98 (m, 2 H), 7,23 - 7,54 (m, 5 H), 7,06 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 3,43 - 3,57 (m, 2 H), 2,46 - 2,64 (m, 2 H), 1,56 - 1,78 (s, 2 H), 1,40 (s, 2 H)

Ejemplo 13

Síntesis de clorhidrato del ácido (R)-3-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-fenil)etilamino)propanoico y clorhidrato del ácido (S)-3-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-fenil)etilamino)propanoico



5

Etapas 1

Una solución de 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-fenil)etanona (0,212 g, 0,546 mmol), clorhidrato del éster etílico de beta-alanina (0,126 g, 0,819 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,143 ml, 0,819 mmol) en diclorometano (5,00 ml) y metanol (5,00 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 5 min antes de añadir ácido acético (0,126 ml, 2,18 mmol), la solución se agitó durante 3 h a 50 °C. En este momento la mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se trató con NaCNBH₃ (0,0171 g, 0,273 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 85 °C. El bruto se fundió en sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice proporcionando a mixture de 3-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-fenil)etilamino)propanoato de etilo y 3-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-fenil)etilamino)-propanoato de metilo. EM (IEP) m/z: Calculado: 489,2; Observado: 490,1 ((M⁺+1)). EM (IEP) m/z: Calculado: 475,2; Observado: 476,1 (M⁺+1).

10

15

Etapas 2

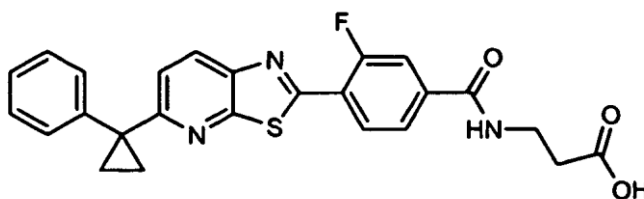
La mezcla de 3-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-fenil)etilamino)propanoato de etilo y 3-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-fenil)etilamino)propanoato de metilo se hidrolizó de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para la hidrólisis de éster proporcionando clorhidrato del ácido 3-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-fenil)etilamino)propanoico racémico. Los enantiómeros se separaron por SFC (Columna: Chiralpak AD-H (21 x 250 mm, 5 µm) x 2; A: CO₂ líquido; B: Metanol (DEA al 0,2%); Isocrática: 70:30 (A:B); Caudal: 55 ml/min; Presión de salida: 100 bar) dando clorhidrato del ácido (R)-3-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-fenil)etilamino)propanoico y clorhidrato del ácido (S)- 3-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-fenil)etilamino)propanoico. EM (IEP) m/z: Calculado: 461,2; Observado: 462,0 (M⁺+1).

20

25

Ejemplo 14

Síntesis de ácido 3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzamido)-propanoico

**Etapas 1**

La reacción de ácido 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzoico (0,080 g, 0,20 mmol) y clorhidrato del éster etílico de beta-alanina, de acuerdo con la Referencia S y el procedimiento general para la formación de amida proporcionó 3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzamido)propanoato de etilo. EM (IEP) m/z: Calculado: 489,2; Observado: 490,0(M⁺+1).

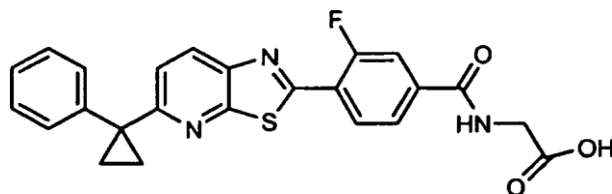
30

Etapas 2

La hidrólisis de 3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzamido)propanoato de etilo, de acuerdo con la Referencia S y el procedimiento general para la hidrólisis de éster proporcionó 3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-benzamido)propanoico ácido. EM (IEP) m/z: Calculado: 461,1; Observado: 462,0 (M⁺+1).

35

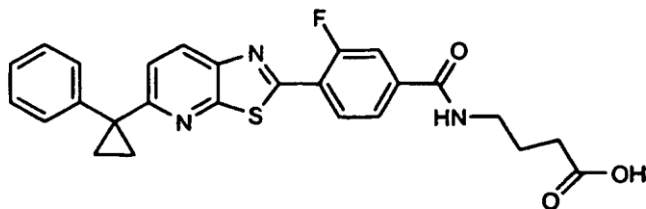
Ejemplo 15

Síntesis de ácido 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzamido)-acético**Etapas 1**

- 5 La reacción de ácido 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzoico (0,050 g, 0,13 mmol) y clorhidrato del éster metílico de glicina (0,019 g, 0,15 mmol), de acuerdo con la Referencia S y el procedimiento general para la formación de amida proporcionó 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzamido)acetato de metilo. EM (IEP) m/z: Calculado: 461,1; Observado: 462,0(M⁺+1).

Etapas 2

- 10 La hidrólisis de 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzamido)acetato de metilo (0,0395 g, 0,086 mmol), de acuerdo con la Referencia S y el procedimiento general para la hidrólisis de éster proporcionó ácido 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzamido)acético. EM (IEP) m/z: Calculado: 447,1; Observado: 448,0 (M⁺+1).

Ejemplo 16**Síntesis de ácido 4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzamido)-butanoico**

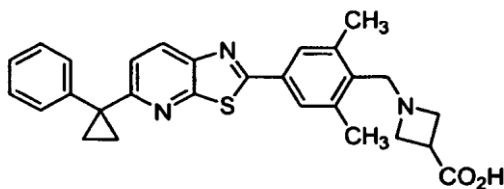
15

Etapas 1

- 20 La reacción de ácido 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzoico (0,080 g, 0,20 mmol) y clorhidrato de 4-aminobutirato de etilo, de acuerdo con la Referencia S y el procedimiento general para la formación de amida proporcionó 4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzamido)butanoato de etilo. EM (IEP) m/z: Calculado: 503,2; Observado: 504,1 (M⁺+1).

Etapas 2

- 25 La hidrólisis de 4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzamido)butanoato de etilo (0,0945 g, 0,19 mmol), de acuerdo con la Referencia S y el procedimiento general para la hidrólisis de éster proporcionó ácido 4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzamido)butanoico. EM (IEP) m/z: Calculado: 475,1; Observado: 476,0 (M⁺+1).

Ejemplo 17**Síntesis de ácido 1-((2,6-dimetil-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)azetidin-3-carboxílico**

- 30 **Etapas 1**

Una mezcla de 5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridina (23,2 mg, 92 μ mol), 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-1,3-dioxano (25 mg, 92 μ mol), $\text{PdCl}_2(\text{AmPhos})_2$ (4,8 mg, 7,7 μ mol), y carbonato de cesio (90 mg, 276 μ mol) en DMF (1,0 ml) se calentó (microondas) a 190 °C bajo argón durante 30 min, luego a 200 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entonces entre EtOAc (40 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó y se lavó secuencialmente con agua (2x10 ml) y salmuera (10 ml), luego se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, EtOAc al 0-70%/Hex.) proporcionó 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-3,5-dimetilfenil)-5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridina como un sólido amarillo. EM (IEP) m/z: Calculado: 442,2; Observado: 443,2 ($\text{M}^+ + 1$).

Etapas 2

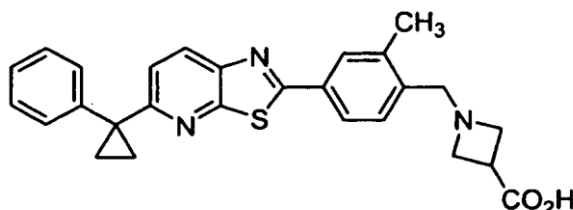
- 10 Una mezcla de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-3,5-dimetilfenil)-5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridina (96,0 mg, 217 μ mol) y ácido clorhídrico (5,0M, ac; 1,5 ml, 7500 μ mol) en THF (3,0 ml) se calentó a 60 °C en matraz sellado bajo argón. Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta 25 °C. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (50 ml) y agua (20 ml), se neutralizó con NaOH 5,0N (1,5 ml), y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml). A continuación, se separó la fase orgánica, se lavó secuencialmente con agua (20 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío proporcionando 2,6-dimetil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído como un sólido amarillo-naranja. EM (IEP) m/z: Calculado: 384,1; Observado: 385,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Etapas 3

- 20 Una mezcla de 2,6-dimetil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (22,4 mg, 58,3 μ mol), ácido azetidín-3-carboxílico (29,5 mg, 291 μ mol), y ácido acético (26,9 μ l, 466 μ mol) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1 (2,0 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadió entonces cianoborohidruro sódico (6,59 mg, 105 μ mol), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío, se disolvió en 2 ml de DMSO + 20 μ l de ácido trifluoroacético, se filtró, y se purificó por HPLC de fase inversa (10-100% de acetonitrilo/agua+ TFA al 0,1%) proporcionando ácido 1-((2,6-dimetil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)-azetidín-3-carboxílico como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 469,2; Observado: 470,1 ($\text{M}^+ + 1$).

25 Ejemplo 18

Síntesis de ácido 1-((2-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)azetidín-3-carboxílico



Etapas 1

- 30 Una mezcla de 5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridina (50,6 mg, 201 μ mol), 4-bromo-2-metilbenzonitrilo (47 mg, 241 μ mol), $\text{PdCl}_2(\text{AmPhos})_2$ (7,1 mg, 10 μ mol), y carbonato de cesio (196 mg, 602 μ mol) en DMF (1,6 ml) se calentó (microondas) bajo argón a 190 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entonces entre EtOAc (40 ml) y agua (15 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, EtOAc 10% /hexanos) proporcionó 2-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)benzonitrilo como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 367,1; Observado: 368,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Etapas 2

- 40 Se añadió DIBAL-H (1,0M en hexanos; 132 μ l, 132 μ mol) a una solución de 2-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)benzonitrilo (44,2 mg, 120 μ mol) en CH_2Cl_2 (2,0 ml) a 25 °C, y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 45 min. Se añadió entonces solución acuosa saturada de tartrato Na/K (2,0 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 15 min, luego se repartió entre CH_2Cl_2 (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró a vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, EtOAc al 15%/hexanos) proporcionó 2-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 370,1; Observado: 371,2 ($\text{M}^+ + 1$).

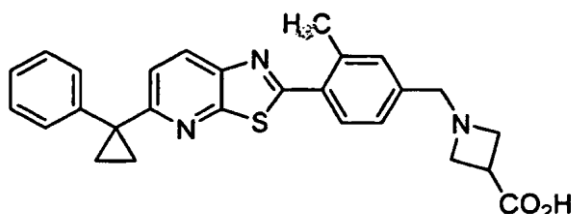
Etapas 3

Una mezcla de 2-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (22,6 mg, 61 μ mol), ácido azetidín-3-carboxílico (31 mg, 305 μ mol), y ácido acético (28 μ l, 488 μ mol) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1 (2,0 ml) se agitó a

25 °C durante 1 h. Se añadió entonces cianoborohidruro sódico (6,9 mg, 110 µmol) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío, se disolvió en 2 ml de DMSO + 20 µl de trifluoracético, se filtró, y se purificó por HPLC de fase inversa (10-100% de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1%) proporcionando ácido 1-((2-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)-fenil)metil)-azetidín-3-carboxílico como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 455,2; Observado: 456,1 (M⁺+1).

Ejemplo 19

Síntesis de ácido 1-((3-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)azetidín-3-carboxílico



Etapa 1

- 10 Una mezcla de 5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridina (48,3 mg, 191 µmol), 4-bromo-3-metilbenzonitrilo (45,0 mg, 230 µmol), PdCl₂(AmPhos)₂ (6,78 mg, 9,57 µmol), y carbonato de cesio (187 mg, 574 µmol) en DMF (1,6 ml) se calentó (microondas) bajo argón a 190 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se repartió entonces entre EtOAc (40 ml) y agua (15 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, EtOAc al 0-100%/hexanos)
- 15 proporcionó 3-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)benzonitrilo como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 367,1; Observado: 368,1 (M⁺+1).

Etapa 2

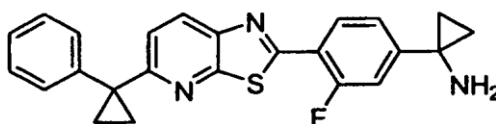
- Se añadió DIBAL-H (1,0M en hexanos; 315 µl, 315 µmol) a una solución de 3-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)benzonitrilo (105,2 mg, 286 µmol) en CH₂Cl₂ (4,5 ml) a 25 °C, y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 45 min. Se añadió seguidamente más DIBAL-H (1,0M en hexanos; 86 µl, 86 µmol), y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 30 min. Se añadió solución acuosa saturada de tartrato Na/K (4,0 ml), y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 15 min, luego se repartió entre CH₂Cl₂ (40 ml) y solución acuosa saturada de tartrato Na/K (10 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0-40% EtOAc/hexanos) proporcionó 3-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло [5,4-b]piridin-2-il)-benzaldehído como una espuma amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 370,1; Observado: 371,1 (M⁺+1).

Etapa 3

- Una mezcla de 3-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)-benzaldehído (85,0 mg, 229 µmol), ácido azetidín-3-carboxílico (116 mg, 1147 µmol), y ácido acético (106 µl, 1836 µmol) en CH₂Cl₂/MeOH 1:1 (7,0 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadió entonces cianoborohidruro sódico (26 mg, 413 µmol), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío, se disolvió en 2 ml de DMSO + 20 µl de trifluoracético, se filtró, y se purificó por HPLC de fase inversa (10-100% de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1%) proporcionando ácido 1-((3-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)-azetidín-3-carboxílico como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 455,2; Observado: 456,1 (M⁺+1). RMN de ¹H (400 MHz, MeOH) δ
- 30 ppm 8,11 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,88 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,35 - 7,55 (m, 6 H), 7,27 - 7,34 (m, 1H), 7,11 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 4,32 - 4,42 (m, 4 H), 3,63 - 3,81 (m, 1 H), 2,67 (s, 3 H), 1,70 - 1,77 (m, 2 H), 1,36 - 1,47 (m, 2 H)

Ejemplo 20

Síntesis de 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)fenil)ciclopropanamina



Etapa 1

A una solución agitada de ácido 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)benzoico (0,222 g, 0,569

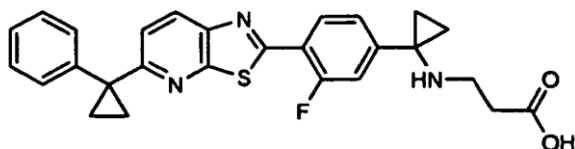
- mmol) en 1,2-dicloroetano (1,5 ml, 19 mmol) y acetonitrilo (1,5 ml, 29 mmol) bajo argón se añadieron isocianato de clorosulfonilo (0,074 ml, 0,853 mmol) y trietilamina (0,12 ml, 0,853 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera; se secó (MgSO₄). La purificación en ISCO (con EtOAc al 10% a 50% /hexanos) proporcionó 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzonitrilo como un sólido blanquecino. EM (IEP) m/z: Calculado: 371,1; Observado: 372,0 (M⁺+1).

Etapas 2

- Se añadió bromuro de etilmagnesio (solución 1 M en éter *t*-butil metílico) (0,764 ml, 0,764 mmol) a -78 °C a una solución de 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzonitrilo (0,113 g, 0,306 mmol) y isopropóxido de titanio (iv) (0,098 ml, 0,336 mmol) en éter etílico (3 ml) y tolueno (3 ml) bajo argón. Después de agitar a -78 °C durante 10 min, la solución amarilla se dejó calentar hasta temperatura ambiente (1h), durante lo cual se añadió trifluoruro de boro dietil eterato (0,023 ml, 0,187 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 1h, se añadieron HCl 1N (aproximadamente 0,5 ml) y CH₂Cl₂. Se añadió NaOH (10% ac, aprox. 1 ml) a las dos fases transparentes resultantes y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases reunidas de CH₂Cl₂ se secaron (MgSO₄), se filtró, y se concentró a vacío. La purificación con ISCO con MeOH al 10%/CH₂Cl₂ falló dando un lote puro de 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)ciclopropanamina. La posterior purificación en la HPLC de fase inversa preparativa proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanquecino. EM (IEP) m/z: Calculado: 401,1; Observado: 402,1 (M⁺+1).

Ejemplo 21

- Síntesis de ácido 3-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)ciclopropilamino)propanoico**



Etapas 1

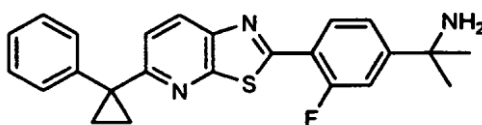
- Se combinaron 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-ciclopropanamina (0,067 g, 0,167 mmol) y acrilato de metilo (0,5 ml, 5,5 mmol) en un tubo sellado y se calentaron puros a 100 °C durante 1 día, durante lo cual la CL-EM indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró a vacío. La purificación con ISCO con EtOAc al 5% a 20% /Hexanos proporcionó 3-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo [5,4-b]piridin-2-il)fenil)ciclopropilamino)propanoato de metilo como un aceite amarillo dorado claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 487,6; Observado: 488,1 (M⁺+1).

Etapas 2

- A una solución de 3-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)ciclopropilamino)propanoato de metilo (0,031 g, 0,064 mmol) en tetrahidrofurano (0,2 ml) y metanol (0,1 ml) se añadió solución 1 M de hidróxido de litio (0,19 ml, 0,19 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y la suspensión resultante se diluyó con agua y se neutralizó (hasta pH = ~7) con solución acuosa de HCl 1N: La suspensión acuosa se extrajo con MeOH al 15% /CHCl₃; los extractos orgánicos se reunieron, se secó (K₂CO₃), se filtró, y se concentró a vacío. La purificación por HPLC prep de fase inversa proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido amorfo blanquecino. EM (IEP) m/z: Calculado: 473,2; Observado: 474,1 (M⁺+1).

Ejemplo 22

- Síntesis de 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-propan-2-amina**



Etapas 1

A 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanona (0,732 g, 1,88 mmol) en éter dietílico (15,7

ml) y tolueno (14,7 ml) a 0 °C bajo argón se añadió cloruro de metilmagnesio, solución 3,0 M en THF (1,38 ml, 4,14 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 10 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NH₄Cl y se diluyó con CH₂Cl₂; la fase acuosa se volvió a extraer con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se secaron (MgSO₄), se filtró, y se concentró a vacío. La purificación con ISCO con EtOAc al 10% a 30%/Hexanos proporcionó 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ol como una espuma incolora. EM (IEP) m/z: Calculado: 404,1; Observado: 405,1 (M⁺+1).

Etapa 2

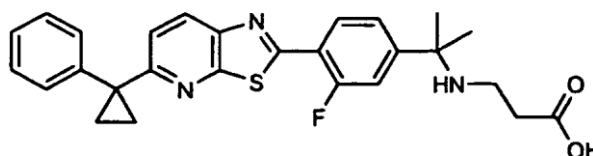
A 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ol (0,715 g, 1,77 mmol) a 0 °C bajo argón se añadió 2-cloroacetronitrilo (0,67 ml, 10,6 mmol), seguido por acético ácido (1,4 ml) y ácido sulfúrico (0,90 ml). La mezcla de reacción amarilla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas, durante lo cual la CL-EM indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera; se secó (MgSO₄). La fase orgánica se filtró y se concentró a vacío. La purificación con ISCO con EtOAc al 10% a 40% /Hexanos proporcionó 2-cloro-N-(2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-il)acetamida como un sólido amorfo blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 480,0; Observado: 481,1 (M⁺+1).

Etapa 3

A una solución de 2-cloro-N-(2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-il)acetamida (0,51 g, 1,0 mmol) en etanol (10 ml) y ácido acético (2 ml) se añadió tiourea (0,12 g, 1,58 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación con ISCO con MeOH al 1% hasta 10%/CH₂Cl₂ proporcionó una tanda bruta del producto deseado. La trituración con CH₂Cl₂ proporcionó 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-propan-2-amina como un sólido amorfo blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 403,2; Observado: 404,1 (M⁺+1).

Ejemplo 23

Síntesis de ácido 3-(2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ilamino)propanoico



Etapa 1

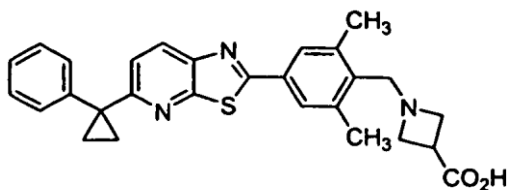
Se combinaron 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-propan-2-amina (0,081 g, 0,20 mmol) y acrilato de metilo (0,18 ml, 2,00 mmol) en un tubo sellado y se calentaron puros a 100 °C durante 1 día, durante el cual la CL-EM indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación con ISCO con EtOAc al 5% a 25%/Hexanos proporcionó 3-(2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ilamino)propanoato de metilo como un sólido amorfo blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 489,2; Observado: 490,1 (M⁺+1).

Etapa 2

A una solución de 3-(2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propan-2-ilamino)propanoato de metilo (0,067 g, 0,137 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (0,5 ml) se añadió solución 1 M de hidróxido de litio (0,4 ml, 0,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y la suspensión resultante se diluyó con agua y se neutralizó (hasta pH = ~7) con solución acuosa 1N de HCl. La suspensión acuosa se extrajo con MeOH al 15% /CHCl₃; los extractos orgánicos se reunieron, se secó (K₂CO₃), se filtró y se concentró a vacío dando un sólido amarillo dorado bruto (~0,040 g). La trituración con MeOH proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido amorfo blanquecino. EM (IEP) m/z: Calculado: 475,5; Observado: 476,1 (M⁺+1).

Ejemplo 24

Síntesis de ácido 1-((2,6-dimetil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)azetidín-3-carboxílico



Etapa 1

Se sintetizó a partir de 5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]пиридина (23,2 mg, 92 μ mol) y 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-1,3-dioxano (25 mg, 92 μ mol) de acuerdo con la Referencia T y el procedimiento general para 2-arilación de azabenzotiazol dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-3,5-dimetilfenil)-5-(1-fenilciclopropil)tiазоло [5,4-b]пиридина como un sólido amarillo. EM (IEP) m/z: Calculado: 442,2; Observado: 443,2 ($M^+ + 1$).

Etapa 2

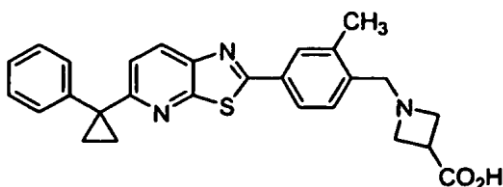
Una mezcla de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-3,5-dimetilfenil)-5-(1-fenilciclopropil)-tiазоло[5,4-b]пиридина (96,0 mg, 0,217 mmol) y ácido clorhídrico (5,0M, ac; 1,5 ml, 7,50 mmol) en THF (3,0 ml) se calentó a 60 °C en un matraz sellado bajo argon. Después de 2 h, la reacción se dejó enfriar hasta 25 °C. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (50 ml) y agua (20 ml), se neutralizó con NaOH 5,0N (1,5 ml) y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml). La fase orgánica se separó a continuación, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío proporcionando 2,6-dimetil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]пиридин-2-il)-benzaldehído como un sólido amarillo-naranja. EM (IEP) m/z: Calculado: 384,1; Observado: 385,1 ($M^+ + 1$).

Etapa 3

Una mezcla de 2,6-dimetil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]пиридин-2-il)-benzaldehído (22,4 mg, 0,058 mmol), ácido azetidín-3-carboxílico (29,5 mg, 0,29 mmol) y ácido acético (26,9 μ l, 0,466 mmol) en CH_2Cl_2 /MeOH 1:1 (2,0 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadió entonces cianoborohidruro sódico (6,59 mg, 0,105 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío, se disolvió en DMSO (2 ml) + ácido trifluoroacético (20 μ l), se filtró, y se purificó por HPLC de fase inversa (10-100% de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1%) proporcionando ácido 1-((2,6-dimetil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]пиридин-2-il)fenil)metil)azetidín-3-carboxílico como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 469,2; Observado: 470,1 ($M^+ + 1$). También se obtuvo (2,6-dimetil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]пиридин-2-il)fenil)metanol a partir de esta reacción como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 386,1; Observado: 387,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 25

Síntesis de ácido 1-((2-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]пиридин-2-il)fenil)metil)azetidín-3-carboxílico



Etapa 1

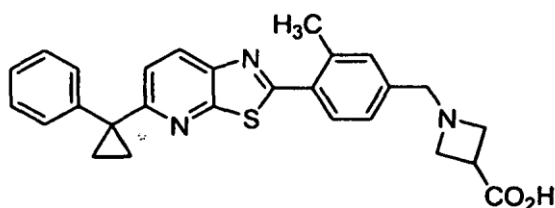
Se sintetizó 2-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]пиридин-2-il)benzonitrilo a partir de 5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]пиридина (50,6 mg, 201 μ mol) y 4-bromo-2-metilbenzonitrilo (47,0 mg, 241 μ mol) de acuerdo con la Referencia T y el procedimiento general para 2-arilación de azabenzotiazol como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 367,1; Observado: 368,1 ($M^+ + 1$).

Etapa 2

Se añadió DIBAL-H (1,0M en hexanos; 0,132 ml, 0,132 mmol) a una solución de 2-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]пиридин-2-il)benzonitrilo (44,2 mg, 0,120 mmol) en CH_2Cl_2 (2,0 ml) a 25 °C, y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 45 min. Se añadió solución acuosa saturada de tartrato Na/K (2,0 ml) entonces, y la mezcla resultante se agitó durante 15 min, luego se repartió entre CH_2Cl_2 (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, EtOAc al 15%/hexanos) proporcionó 2-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]пиридин-2-il)benzaldehído como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 370,1; Observado: 371,2 ($M^+ + 1$).

Etapas 3

- Una mezcla de 2-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (22,6 mg, 0,061 mmol), ácido azetidín-3-carboxílico (31 mg, 0,305 mmol) y ácido acético (28 μ l, 0,488 mmol) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1 (2,0 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadió entonces cianoborohidruro sódico (6,9 mg, 0,110 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío, se disolvió en DMSO (2 ml) + ácido trifluoroacético (20 μ l), se filtró, y se purificó por HPLC de fase inversa (10-100% de acetonitrilo/agua + TFA al 0,1%) proporcionando ácido 1-((2-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)azetidín-3-carboxílico como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 455,2; Observado: 456,1 ($\text{M}^+ + 1$). También se obtuvo (2-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metanol a partir de esta reacción como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 372,1; Observado: 373,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 26**Síntesis de ácido 1-((3-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)azetidín-3-carboxílico****Etapas 1**

- Se sintetizó 3-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzonitrilo a partir de 5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridina (48,3 mg, 191 μ mol) y 4-bromo-3-metilbenzonitrilo (45,0 mg, 230 μ mol) de acuerdo con la Referencia T y el procedimiento general para 2-arilación de azabenzotiazol como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 367,1; Observado: 368,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Etapas 2

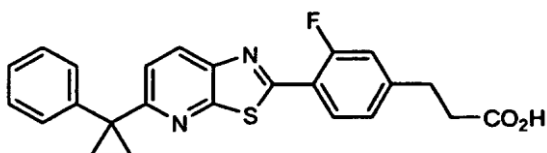
- Se añadió DIBAL-H (1,0M en hexanos; 0,315 ml, 0,315 mmol) a una solución de 3-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzonitrilo (105,2 mg, 0,286 mmol) en CH_2Cl_2 (4,5 ml) a 25 °C, y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 45 min. Se añadió entonces más DIBAL-H (1,0M en hexanos; 86 μ l, 86 μ mol), y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 30 min. Se añadió solución acuosa saturada de tartrato Na/K (4,0 ml), y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 15 min, luego se repartió entre CH_2Cl_2 (40 ml) y solución acuosa saturada de tartrato Na/K (10 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró a vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, EtOAc 0-40%/hexanos) proporcionó 3-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído como una espuma amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 370,1; Observado: 371,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Etapas 3

- Una mezcla de 3-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (85,0 mg, 0,229 mmol), ácido azetidín-3-carboxílico (116 mg, 1,147 mmol) y ácido acético (106 μ l, 1,836 mmol) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1 (7,0 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadió entonces cianoborohidruro sódico (26 mg, 0,413 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío, se disolvió en DMSO (2 ml) + ácido trifluoroacético (20 μ l), se filtró, y se purificó por HPLC de fase inversa (10-100% de acetonitrilo/agua+ TFA al 0,1%) proporcionando ácido 1-((3-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)azetidín-3-carboxílico como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 455,2; Observado: 456,1 ($\text{M}^+ + 1$). También se obtuvo 3-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metanol a partir de esta reacción como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 372,1; Observado: 373,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 27

- Síntesis de ácido 3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propanoico**



Etapa 1

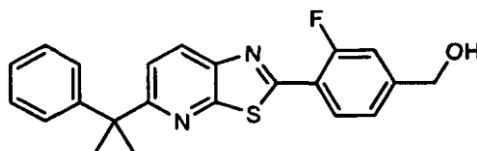
Una solución marrón oscuro de (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (0,418 g, 1,25 mmol) y 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (0,426 g, 1,14 mmol) en 4 ml de DCM se dejó agitar rápidamente durante el fin de semana. Fue evidente un precipitado naranja brillante. La mezcla de reacción se adsorbió sobre gel de sílice (2,5 g), se secó, y se purificó por ISCO, EA al 0-20% /hexanos dando 3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)acrilato de (E)-metilo. EM (IEP) m/z; Calculado: 430,1; Observado: 431,1 ($M^+ + 1$).

Etapa 2

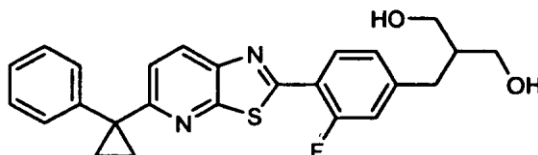
Una suspensión de 3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)acrilato de (E)-metilo (0,116 g, 0,269 mmol) y Pd/C 10%, 50% de agua (0,115 g, 0,108 mmol) en 2 ml de THF se trató con un globo de hidrógeno con agitación rápida durante 3 h. La mezcla de reacción se evacuó con nitrógeno, se diluyó con DCM, se filtró a través de celite, aclarando con DCM. El filtrado se concentró a vacío dando 3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propanoato de metilo como un sólido blanco. EM (IEP) m/z; Calculado: 432,1; Observado: 433,1 ($M^+ + 1$).

Etapa 3

A una suspensión de 3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propanoato de metilo (0,114 g, 0,26 mmol) en 3 ml de THF/1 ml de se añadió agua hidróxido sódico (0,53 ml, 0,53 mmol). La mezcla de reacción se volvió amarillo claro y todavía era heterogénea. Después de agitar durante la noche, la solución ligeramente lechosa se trató con una corriente de nitrógeno para eliminar el THF, luego 0,53 ml de HCl 1N para neutralizar la base, momento en el cual se formó un precipitado blanco, y se diluyó con 3 ml de tampón acetato sódico 3M pH 4,8. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se aclaró con agua y MeOH. El sólido se recogió y se secó a vacío dando ácido 3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propanoico como un sólido blanco. EM (IEP) m/z; Calculado: 418,1; Observado: 419,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 28**Síntesis de (3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metanol**

A una solución a 0 °C de 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (2,00 g, 5,34 mmol) en THF (50 ml) y MeOH (25 ml) se añadió borohidruro sódico (0,188 ml, 5,34 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta, después de 1 h, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice proporcionando (3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil) metanol. EM (IEP) m/z: Calculado: 376,1; Observado: 377,0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 29**Síntesis de 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)benzil)propano-1,3-diol**Etapa 1

A una suspensión de (3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metanol (2,05 g, 5,45 mmol), trifenilfosfina (1,64 ml, 7,08 mmol) en DCM (25 ml) a 0 °C bajo N_2 , se añadió tetrabromuro de carbono (0,634 ml, 6,53 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta después de 1 h, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice proporcionando 2-(4-(bromometil)-2-fluorofenil)-5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridina. EM (IEP) m/z; Calculado: 438,0; Observado: 438,9 ($M^+ + 1$).

Etapa 2

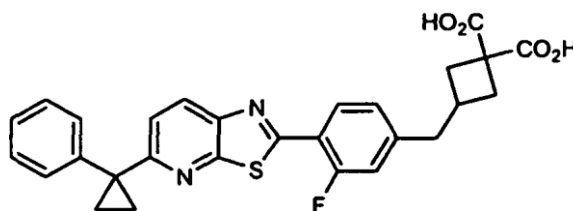
A una suspensión de NaH (0,55 g, 14 mmol) en 40 ml DME bajo nitrógeno se añadió malonato de dietilo (2,1 ml, 14 mmol) lentamente gota a gota. Después de adición de 1 ml, la mezcla de reacción se calentó, se enfrió hasta 0 °C y se continuó la adición. A la solución transparente resultante se añadió una suspensión de 2-(4-(bromometil)-2-fluorofenil)-5-(1-fenilciclopropil)-tiazolo[5,4-b]piridina (3,00 g, 6,8 mmol) como un sólido. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con cloruro amónico saturado y DCM, y la fase acuosa se extrajo con DCM, y los orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, 40 g, EA al 0-30%/hexanos. Las fracciones de producto se reunieron y se concentró y trituró con hexanos dando 2-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)malonato de dietilo como un sólido blanquecino. EM (IEP) m/z: Calculado: 518,2; Observado: 519,1 ($M^+ + 1$).

Etapa 3

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio, solución 1, M en tetrahidrofurano (1,39 ml, 1,39 mmol) en 4 ml de THF a 0 °C bajo nitrógeno se añadió 2-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)malonato de dietilo (0,240 g, 0,463 mmol) como una solución en 4 ml de THF lentamente gota a gota mediante jeringa, con 1 ml de THF para aclarar. La mezcla de reacción ligeramente amarilla se dejó agitar 1 h, luego se retiró el baño. Después de 4 h a temperatura ambiente, la reacción se consideró completa. Se añadió agua (0,05 ml) cuidadosamente gota a gota bajo nitrógeno, seguido por 0,10 ml de NaOH 5 N, seguido por 0,15 ml de agua. Después de 1 h, la mezcla de reacción se filtró para separar el sólido, aclarando con THF, y se concentró a vacío. El material se adsorbió sobre 2 g de gel de sílice en DCM/MeOH y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, 12 g, EA 20-100% /hexanos dando 2-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)propano-1,3-diol como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 434,2; Observado: 435,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 30

Síntesis de ácido 3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)ciclobutano-1,1-dicarboxílico



Etapa 1

A una suspensión espesa de 2-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)propano-1,3-diol (0,992 g, 2,3 mmol) y trifenilfosfina (1,3 g, 5,0 mmol) en 30 ml de DCM a 0 °C bajo nitrógeno se añadió CBr_4 sólido (1,6 g, 4,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar rápidamente durante 1 h, y luego se trató con gel de sílice y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, 40 g, EA al 0-100%/hexanos proporcionó 2-(4-(3-bromo-2-(bromometil)propil)-2-fluorofenil)-5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridina como un sólido amarillo/marrón. EM (IEP) m/z: Calculado: 558,0; Observado: 559,0 ($M^+ + 1$).

Etapa 2

A una suspensión de hidruro sódico (0,206 g, 5,14 mmol) en 7 ml de DMF se añadió malonato de dietilo (0,690 ml, 4,57 mmol) gota a gota mediante jeringa (burbujeo). Después de 3 min, la mezcla de reacción era transparente, y se añadió 2-(4-(3-bromo-2-(bromometil)propil)-2-fluorofenil)-5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridina sólida (0,640 g, 1,14 mmol), la mezcla de reacción se selló, y se calentó hasta 100 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se repartió entre NH_4Cl acuoso saturado y EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El material resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, EA/hexanos gradiente, dando 3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)ciclobutano-1,1-dicarboxilato de dietilo como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 558,2; Observado: 559,1 ($M^+ + 1$).

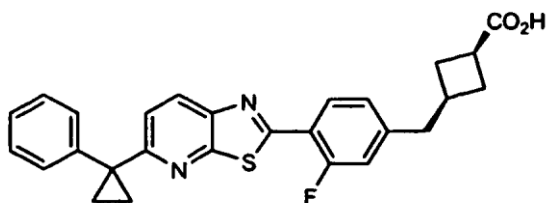
Etapa 3

A una mezcla de 3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)ciclobutano-1,1-dicarboxilato de dietilo (0,533 g, 0,954 mmol) en 10 ml EtOH se añadió KOH (0,187 g, 3,34 mmol) en 5 ml de agua. El matraz de reacción se ajustó a un condensador de reflujo enfriado con agua y se calentó hasta reflujo durante el fin de semana. El disolvente se evaporó en su totalidad, y se determinó que el sólido era una mezcla de diácido y monoácido. El sólido se trató con agua, 3,3 ml de HCl 1 N, y NaOH 10 M (0,572 ml, 5,72 mmol), y 5 ml de THF. La solución casi transparente se calentó hasta reflujo durante 4 h. La mezcla de piridina se enfrió, se trató con 1,2 ml de HCl 5 N, dando una mezcla blanca espesa (pH <2). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante varias horas. La

mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado una vez y se secaron los orgánicos sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró a vacío dando ácido 3-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)ciclobutano-1,1-dicarboxílico como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 502,1; Observado: 503,1 ($M^+ + 1$).

5 Ejemplo 31

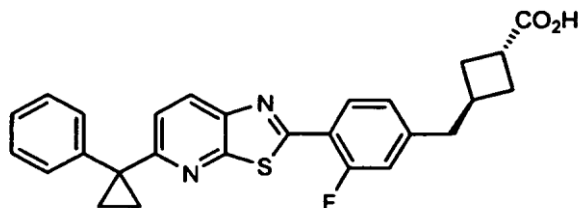
Síntesis de ácido (cis)-3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)encil) ciclobutano carboxílico



Se trató ácido 3-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-metil)ciclobutano-1,1-dicarboxílico (0,360 g, 0,716 mmol) con 4 ml de DMSO, se ajustó a un condensador de reflujo enfriado con agua, y se calentó hasta 160 °C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta ta. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua una vez, una vez con NaCl saturado y se secaron los orgánicos sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró a vacío dando un sólido amarillo claro, como una mezcla aproximadamente 2:1 de isómeros. La separación por SFC (Gradiente con Chiralpak 1C (21x250 mm, 5 micrómetros), metanol puro con CO₂ 70 ml/min) dio ácido (cis)-3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)-tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)encil) ciclobutanocarboxílico como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 458,2; Observado: 459,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 32

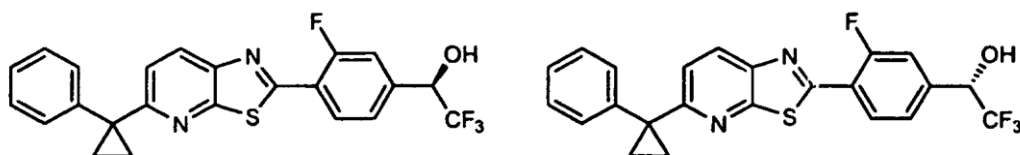
Síntesis de ácido (trans)-3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)encil) ciclobutano carboxílico



Se trató ácido 3-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)-ciclobutano-1,1-dicarboxílico (0,360 g, 0,716 mmol) con 4 ml de DMSO, se ajustó a un condensador de reflujo enfriado con agua, y se calentó hasta 160 °C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta ta. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua una vez, NaCl saturado una vez y los orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró a vacío dando un sólido amarillo claro, como una mezcla aproximadamente 2:1 de isómeros. La separación por SFC (Gradiente con Chiralpak 1C (21x250 mm, 5 micrómetros), metanol puro con CO₂ 70 ml/min) dio ácido (trans)-3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)-tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)encil) ciclobutanocarboxílico como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 458,2; Observado: 459,1 ($M^+ + 1$).

30 Ejemplo 33

Síntesis de (R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)-tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanolol y (S)-2,2,2-trifluoro-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)-tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanol

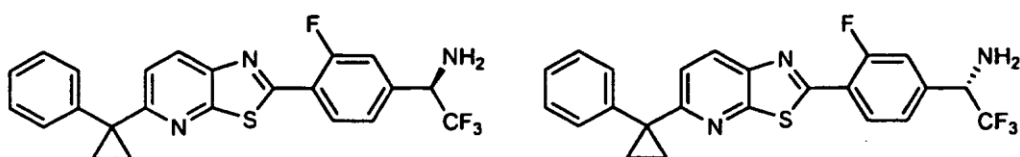


A una mezcla de 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (2,00 g, 5,34 mmol) y

trimetil(trifluorometil)silano (0,911 g, 6,41 mmol) en 20 ml de THF bajo nitrógeno a 0 °C se añadió TBAF 1,0 M en THF (0,534 ml, 0,534 mmol). La mezcla de reacción se volvió inmediatamente marrón oscuro y homogénea. Se retiró el baño de agua y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 3 h. Se añadió HCl 1N ac (20 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM. La fase acuosa se extrajo con DCM, y los orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró a vacío. El material se trató con DCM y se hizo pasar a través de una columna de gel de sílice prerrellena Redi-Sep® (40 g) usando EtOAc al 0 - 20%/hexano. Las fracciones que contenían producto se concentraron proporcionando 2,2,2-trifluoro-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanol racémico como una espuma amarillo pálido. La mezcla racémica se separó por Multigram II SFC (Columna: Chiralpak ADH (21 x250 mm, 5µm); A= CO₂ supercrítico B= Isopropanol; 30% de B, 65 ml/min de caudal total, 40 °C, presión de salida 100 bar) dando (R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanol y (S)-2,2,2-trifluoro-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanol. EM (IEP) m/z: Calculado: 444,1; Observado: 445,1 (M⁺+1).

Ejemplo 34

Síntesis de 2(rac)-2,2,2-trifluoro-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanamina, sal de ácido trifluoracético



Etapas 1

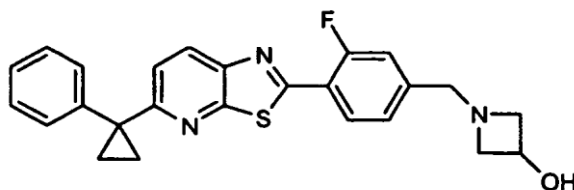
A una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanol (1,15 g, 2,6 mmol) en 25 ml de DCM bajo nitrógeno se añadió peryodinano de Dess-Martin (2,0 g, 4,7 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con tiosulfato sódico acuoso saturado (2 ml) y 25 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado y se dejó agitar rápidamente durante 30 min. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM, se secaron los orgánicos reunidos sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío dando una espuma amarilla. El material se trató con DCM y se hizo pasar a través de una columna de gel de sílice prerrellena Redi-Sep® (40 g) usando EtOAc al 0-60%/hexano. Las fracciones que contenían producto se concentraron proporcionando 2,2,2-trifluoro-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanona como una espuma amarillenta. La espuma se trató con hexanos y se concentró a vacío unas pocas veces dando un bonito sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 442,1; Observado: 461,0 (M⁺+H₂O+1).

Etapas 2

A una suspensión de 2,2,2-trifluoro-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanona (300 g, 0,68 mmol) en 2,2 ml de tolueno bajo nitrógeno se añadió lentamente gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio, solución 1,0 M en tetrahidrofurano (0,75 ml, 0,75 mmol) durante 2-3 min. La mezcla de reacción se volvió transparente y amarilla. Después de 15 min, se añadió, gota a gota, complejo de borano y sulfuro de metilo, solución 2,0 M en THF (0,68 ml, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se volvió rojo oscuro, y se dejó agitar 40 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió 1 ml de NaOH 2 N muy cuidadosamente gota a gota mediante jeringa (generación de gas). La mezcla amarilla resultante se dejó agitar durante la noche, y seguidamente la mezcla de reacción se repartió entre agua y EA. La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, 1 x salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se purificó a vacío dando un aceite amarillo. El material se trató con DCM y se hizo pasar a través de una columna de gel de sílice prerrellena Redi-Sep® (40 g) usando EtOAc al 0 - 100%/hexano. Las fracciones que contenían producto se reunieron y se concentró a vacío, y el material resultante se purificó por RPHPLC, TFA al 10-100%/ACN en TFA/H₂O. Las fracciones purificadas se reunieron y se concentró a vacío dando 2,2,2-trifluoro-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanamina, sal del ácido trifluoracético racémico como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 443,1; Observado: 444,1 (M⁺+1).

Ejemplo 35

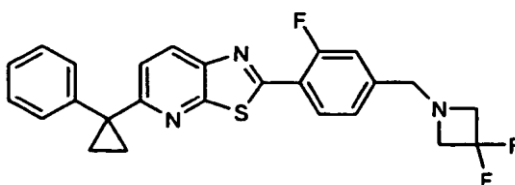
Síntesis de 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzil)-azetidín-3-ol



Se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (0,500 g, 1,34 mmol) y clorhidrato de 3-hidroxiacetidina (0,293 g, 2,67 mmol) de acuerdo con el procedimiento general para aminación reductora proporcionando 1-((3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)azetidina-3-ol como un sólido amarillo pálido. EM (IEP) m/z: Calculado: 431,2; Observado: 432,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 36

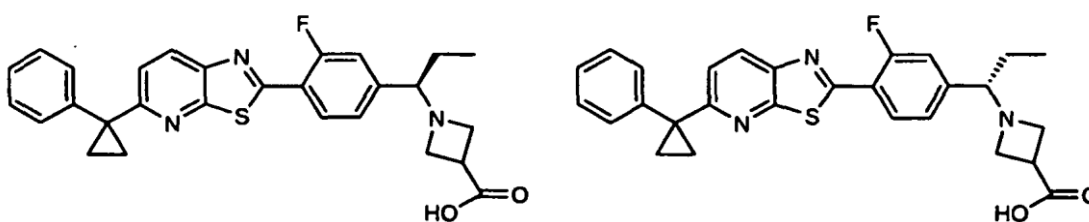
Síntesis de 2-(4-((3,3-difluoroazetidina-1-il)metil)-2-fluorofenil)-5-(1-phenilciclopropil)-thiazolo[5,4-b]piridina



Se sintetizó a partir de 3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (0,200 g, 0,534 mmol) y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (0,138 g, 1,07 mmol) de acuerdo con el procedimiento general para aminación reductora proporcionando 2-(4-((3,3-difluoroazetidina-1-il)metil)-2-fluorofenil)-5-(1-phenilciclopropil)-thiazolo[5,4-b]piridina como un sólido amarillo pálido. EM (IEP) m/z: Calculado: 451,1; Observado: 452,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 37

Síntesis de clorhidrato del ácido (R)- 1-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propil)azetidina-3-carboxílico y clorhidrato del ácido (S)- 1-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propil)azetidina-3-carboxílico



Etapas 1

A una mezcla de 3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (1,00 g, 2,7 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C se añadió bromuro de etilmagnesio, solución en éter t-butilmetílico. (4,0 ml, 4,0 mmol) gota a gota durante 5 min. La reacción se dejó agitar 20 min a 0 °C. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl . El sólido se separó por filtración. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice: columna ISCO, 120 g, EtOAc al 20-30%/Hex, seguido por 40% (3% de Et_3N en EtOAc)/Hex dando 1-(3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propan-1-ol. EM (IEP) m/z: Calculado: 404,1; Observado: 405,1 ($M^+ + \text{H}$).

Etapas 2

Se añadió peryodinato de Dess-Martin (0,524 g, 1,24 mmol) a una solución de 1-(3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propan-1-ol (0,500 g, 1,24 mmol) en diclorometano (25,00 ml, 1,24 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. Se añadió NaHCO_3 acuoso saturado y la reacción se agitó durante 5 min. La fase orgánica se secó, se filtró, y se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice: columna ISCO 120g, 20-30 % (3% de Et_3N en EtOAc) /Hex dando 1-(3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propan-1-ona. EM (IEP) m/z: Calculado: 402,1; Observado: 403,0 ($M^+ + \text{H}$).

Etapla 3

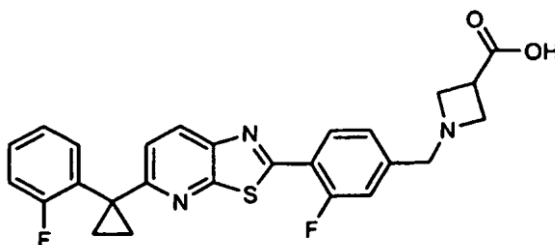
La reacción de 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propan-1-ona (0,200 g, 0,497 mmol) y clorhidrato de azetidín-3-carboxilato de metilo (0,113 g, 0,745 mmol), de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para aminación reductora dio 1-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo [5,4-b]piridin-2-il)fenil)propil)azetidín-3-carboxilato de metilo racémico. La separación de enantiómeros se llevó a cabo por cromatografía SFC (Columna: Chiralpak AD-H (21 x 250 mm, 5 μ m); A: CO₂ líquido; B: Isopropanol (DEA al 0,2%) ;Isocrática: 79:21 (A:B); Caudal: 70 ml/min; Presión de salida: 100 bar) dando 1-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propil)azetidín-3-carboxilato de (R)-metilo y 1-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propil)azetidín-3-carboxilato de (S)-metilo. EM (IEP) m/z: Calculado: 501,2; Observado: 502,1 (M⁺+1).

Etapla 4

Por separado, (dio 1-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propil)azetidín-3-carboxilato de (R)-metilo y 1-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propil)azetidín-3-carboxilato de (S)-metilo se procesaron de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para la hidrólisis de éster proporcionando clorhidrato del ácido (R)-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo [5,4-b]piridin-2-il)fenil)propil)azetidín-3-carboxílico y clorhidrato del ácido (S)-1-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil) thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propil)azetidín-3-carboxílico. EM (IEP) m/z: Calculado: 487,2; Observado: 488,1 (M⁺+1).

Ejemplo 38

Síntesis de ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-(2-fluorofenil)ciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencil)azetidín-3-carboxílico



Etapla 1

A una mezcla de 1-(2-fluorofenil)etanona (2,00 g, 14,5 mmol) y carbonato sódico (2,46 g, 23,2 mmol) en 30 ml DCM anhidro se añadió anhídrido trifílico (4,89 ml, 29,0 mmol) en 15 ml de DCM lentamente, gota a gota. Tras completarse la adición la mezcla de reacción era amarillo claro. La mezcla de reacción se dejó agitar durante el fin de semana, momento en el que se volvió marrón oscuro. La mezcla de reacción se filtró a través de una frita, aclarando con DCM y el filtrado se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, EA 0-10%/hexanos. Las fracciones que contenían producto se concentraron a vacío dando trifluorometanosulfonato de 1-(2-fluorofenil)vinilo como un aceite amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,48 - 7,56 (m, 1 H), 7,36 - 7,46 (m, 1 H), 7,22 (dd, J=7,8, 7,8 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J= 10,8, 8,8 Hz, 1 H), 5,76 (d, J=3,5 Hz, 1 H), 5,59 - 5,65 (m, 1 H).

Etapla 2

Se cargó un tubo sellable con yoduro de Cu(I) (7,32 mg, 0,0384 mmol), fluoruro de cesio (0,117 g, 0,769 mmol), trifluorometanosulfonato de 1-(2-fluorofenil)vinilo (0,208 g, 0,769 mmol), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,0222 g, 0,0192 mmol), 1-((3-fluoro-4-(5-(trimetilestannil)-thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)azetidín-3-carboxilato de metilo (0,200 g, 0,384 mmol), se evacuó con argón, se diluyó con 0,8 ml de DMF, se selló y se calentó hasta 45 °C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EA, agua, bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, 12 g, EA al 0-100%/hexanos proporcionó 1-((3-fluoro-4-(5-(1-(2-fluorofenil)vinil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il) fenil)metil)azetidín-3-carboxilato de metilo como un aceite que solidificó lentamente hasta un sólido color castaño. EM (IEP) m/z: Calculado: 477,1; Observado: 478,1 (M⁺+1).

Etapla 3

A una solución de terc-butóxido potásico (0,063 g, 0,56 mmol) y yoduro de trimetilsulfoxonio (0,12 g, 0,52 mmol) en 2 ml de DMSO bajo nitrógeno se añadió gota a gota una solución de 1-((3-fluoro-4-(5-(1-(2-fluorofenil)vinil)-thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)azetidín-3-carboxilato de metilo (0,192 g, 0,40 mmol) en 2 ml de THF. La mezcla de reacción se volvió azul intenso y luego muy oscura. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y EtOAc. Se formó una emulsión espesa que se trató con NaHCO₃ acuoso saturado hasta basicidad, y se diluyó con cantidades abundantes de EA y agua. La fase acuosa se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío. El material se trató con DCM y se hizo pasar a través de una columna de gel

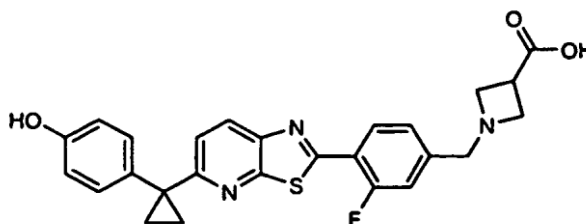
de sílice prerrellena Redi-Sep® (40 g) usando EtOAc al 0 -100%/hexano. Las fracciones que contenían producto se concentraron proporcionando 1-((3-fluoro-4-(5-(1-(2-fluorofenil)ciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-metil)azetidín-3-carboxilato de metilo como un sólido blanquecino. EM (IEP) m/z: Calculado: 491,2; Observado: 492,1 ($M^+ + 1$).

5 Etapa 4

Se sintetizó a partir de 1-((3-fluoro-4-(5-(1-(2-fluorofenil)ciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-metil)azetidín-3-carboxilato de metilo (0,074 g, 0,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de éster dando ácido 1-((3-fluoro-4-(5-(1-(2-fluorofenil)-ciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-metil)azetidín-3-carboxílico como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 477,1; Observado: 478,1 ($M^+ + 1$).

10 Ejemplo 39

Síntesis de ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-(4-hidroxifenil)ciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)azetidín-3-carboxílico



Etapa 1

- 15 A una solución de diisopropilamina (1,4 ml, 10 mmol) en 20 ml de THF a 0 °C se añadió butil litio (4,0 ml, 10 mmol). Después de 10 min, se añadió tributilestannano (2,4 ml, 9,2 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se enfrió hasta -78 °C y se añadió lentamente mediante jeringa en porciones durante 10 minutos una solución de 1-(4-(benciloxi)-fenil)etanona (2,05 g, 9,1 mmol) en 10 ml de THF. Después de 10 min, se añadieron trietilamina (9,4 ml, 68 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (2,8 ml, 36 mmol) y se dejó que el baño se agotara durante la noche. La mezcla de reacción se trató con 50 ml de hexanos y se filtró, aclarando con hexanos. El filtrado se extrajo con ACN, y la fase de hexanos se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El aceite resultante se purificó por MPLC de fase inversa con una columna derivatizada C-18, cargando con DCM/ACN 1:1 y eluyendo con DCM 0-50% /ACN. El aceite amarillo claro resultante, que contenía 1-(4-(benciloxi)fenil)vinil-tributilestannano se usó sin purificación posterior.

25 Etapa 2

- Una suspensión de fluoruro de cesio (0,325 g, 2,14 mmol), CuI 0,0271 g, 0,143 - mmol), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,0824 g, 0,0713 mmol), 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-clorotiazolo[5,4-b]piridina (0,500 g, 1,43 mmol), y 1-(4-(benciloxi)-fenil)viniltributilestannano bruto (1,07 g, 2,14 mmol) en 5 ml de DMF se evacuó con argón, se selló y se calentó hasta 55 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EA, se filtró a través de celite, aclarando con EA. El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se adsorbió sobre 4 g de gel de sílice en DCM, se concentró, y se purificó por ISCO 40 g, EA al 0-100%/hexanos dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-(4-(benciloxi)fenil)vinil)tiазolo[5,4-b]piridina como un sólido naranja.. EM (IEP) m/z: Calculado: 524,2; Observado: 525,1 ($M^+ + 1$).

Etapa 3

- 35 Una solución de terc-butóxido potásico (0,206 g, 1,83 mmol) y yoduro de trimetilsulfoxonio (0,404 g, 1,83 mmol) en 5 ml de DMSO bajo nitrógeno se añadió a 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-(4-(benciloxi)fenil)vinil)- tiазolo[5,4-b]piridina (0,385 g, 0,734 mmol) como una solución en 6 ml de THF (volumen mínimo para disolver) lentamente gota a gota mediante embudo de adición durante 1 h. La mezcla de reacción turbia se dejó agitar durante 4 h y se inactivó con hielo. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró a vacío dando un aceite/sólido que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice EA al 0-100%/hexanos dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropil)tiазolo[5,4-b] piridina como un sólido amarillo. La suspensión acuosa de la extracción se extrajo de nuevo con DCM, los orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío dando más 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-(4-(benciloxi)fenil)-ciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridina. EM (IEP) m/z: Calculado: 538,2; Observado: 539,1 ($M^+ + 1$).

Etapa 4

Una suspensión de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-(4-(benciloxi)-fenil)ciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridina (0,305

g, 0,566 mmol) en 5 ml de THF y 5 ml HCl ac 5N se calentó en un vial sellado hasta 65 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió sobre hielo, se inactivó con NaOH 10 N, se sometió a ultrasonidos en 5 ml de MTBE, se filtró y se aclaró con 1 ml de MTBE. El sólido se recogió dando 4-(5-(1-(4-(benciloxi)-fenil)ciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobenzaldehído como un sólido naranja. EM (IEP) m/z: Calculado: 480,1; Observado: 481,1 ($M^+ + 1$).

5 Etapa 5

Se sintetizó a partir de 4-(5-(1-(4-(benciloxi)-fenil)ciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobenzaldehído (0,224 g, 0,466 mmol) y clorhidrato de azetidin-3-carboxilato de metilo (0,177 g, 1,17 mmol) de acuerdo con el procedimiento general para aminación reductora dando 1-(4-(5-(1-(4-(benciloxi)-fenil)ciclopropil)-thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)azetidin-3-carboxilato de metilo como un sólido amarillo. EM (IEP) m/z: Calculado: 579,2; Observado: 580,1 ($M^+ + 1$).

Etapa 6

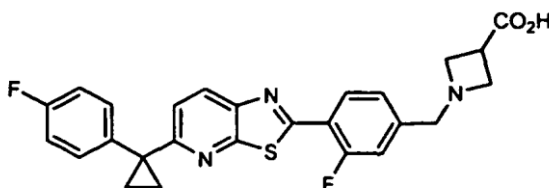
Una suspensión de paladio 10 % sobre carbón, 50% de agua (0,26 g), 1-(4-(5-(1-(4-(benciloxi)-fenil)ciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)azetidin-3-carboxilato de metilo (0,144 g, 0,25 mmol), trietilamina (0,087 ml, 0,62 mmol) en 4 ml de THF/MeOH 3:1 se agitó rápidamente bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 36 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de celite y se concentró a vacío. El sólido resultante se adsorbió sobre 1,4 g de gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice EA al 0-100%/hexanos, dando 1-((3-fluoro-4-(5-(1-(4-hidroxifenil)ciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)-azetidin-3-carboxilato de metilo como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 489,2; Observado: 490,1 ($M^+ + 1$).

Etapa 7

Se sintetizó a partir de 1-((3-fluoro-4-(5-(1-(4-hidroxifenil)ciclopropil)-thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)-azetidin-3-carboxilato de metilo (0,043 g, 0,088 mmol) de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de éster dando ácido 1-((3-fluoro-4-(5-(1-(4-hidroxifenil)ciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)azetidin-3-carboxílico como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 475,1; Observado: 476,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 40

Síntesis de ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)azetidin-3-carboxílico



Etapa 1

A una solución de diisopropilamina (1,39 ml, 10,1 mmol) en 20 ml de THF a 0 °C se añadió butil litio (4,02 ml, 10,0 mmol). Después de 10 min, se añadió tributilestannano (2,45 ml, 9,23 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se enfrió hasta -78 °C y se añadió lentamente mediante jeringa en porciones durante 10 min una solución de 1-(4-fluorofenil)etanona (1,09 ml, 9,05 mmol) en 10 ml de THF. Después de 10 min, se añadieron trietilamina (9,43 ml, 67,9 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (2,80 ml, 36,2 mmol) y se dejó agotar el baño durante la noche. La mezcla de reacción se trató con 50 ml de hexanos y se filtró, aclarando con hexanos. El filtrado se extrajo con ACN, y la fase de hexanos se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación con C-18 gel de sílice, eluyendo con DCM/ACN, dio tributil(1-(4-fluorofenil)vinil)estannano como un aceite.

Etapa 2

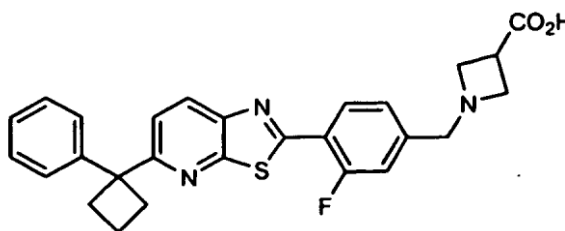
Una suspensión de fluoruro de cesio (0,310 g, 2,04 mmol), yoduro de cobre(I) (0,0194 g, 0,102 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,0590 g, 0,0510 mmol), 1-((4-(5-clorotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorofenil)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo (0,400 g, 1,02 mmol), tributil(1-(4-fluorofenil)-vinil)estannano (0,504 g, 1,22 mmol) en 2 ml de DMF se selló y se calentó hasta 45 °C durante la noche. La mezcla de reacción se volvió púrpura/negra y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite, luego el filtrado se lavó con agua. Se separó la fase acuosa, y la fase de EA se trató con DCM hasta una ligera turbidez, los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a vacío. El material resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, EA al 0-100%/hexanos dando 1-((3-fluoro-4-(5-(1-(4-fluorofenil)vinil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo como un sólido naranja. EM (IEP) m/z: Calculado: 477,1; Observado: 478,1 ($M^+ + 1$).

Etapa 3

A una solución de terc-butoxido potásico (0,080 g, 0,71 mmol) y yoduro de trimetilsulfoxonio (0,16 g, 0,71 mmol) en 2 ml de DMSO se añadió lentamente gota a gota una solución de 1-((3-fluoro-4-(5-(1-(4-fluorofenil)vinil)tiазolo[5,4-b]piridin-2il)fenil)metil)azetidín-3-carboxilato de metilo (0,170 g, 0,36 mmol) en 2 ml de THF, con 1 ml para aclarar. La solución se volvió coloreada. Después de 30 min, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El material se trató con DCM y se adsorbió sobre 1,5 g de gel de sílice y se hizo pasar a través de una columna de gel de sílice prerrellena Redi-Sep® (12 g) usando EtOAc al 0-100%/hexano. Las fracciones que contenían producto se concentraron proporcionando 1-((3-fluoro-4-(5-(1-(4-fluorofenil)-ciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2il)fenil)metil) azetidín-3-carboxilato de metilo como un sólido amarillo. EM (IEP) m/z: Calculado: 491,2; Observado: 492,1 (M⁺+1).

Etapa 4

Se sintetizó a partir de 1-((3-fluoro-4-(5-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-tiазolo[5,4-b]piridin-2il)fenil)metil)azetidín-3-carboxilato de metilo (0,064 g, 0,13 mmol) de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de éster dando ácido 1-((3-fluoro-4-(5-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-tiазolo[5,4-b]piridin-2il)fenil)metil)azetidín-3-carboxílico como un sólido amarillo. EM (IEP) m/z: Calculado: 477,1; Observado: 478,1 (M⁺+1).

Ejemplo 41**Síntesis de ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclobutil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)azetidín-3-carboxílico****Etapa 1**

Una solución de N,N-dimetilacetamida (0,320 ml, 3,46 mmol) en 30 ml de 1,2-DCE anhidro en un matraz de tres bocas bajo argón ajustado a un embudo de adición se enfrió hasta -17 °C con hielo/sal. Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,679 ml, 4,04 mmol) durante 2 min mediante jeringa, y la mezcla de reacción se volvió amarilla y la temperatura ascendió hasta -13 °C. Después de 5 min, se añadió lentamente gota a gota mediante embudo de adición durante 10 min una solución de 2,6-di-terc-butilpiridina (0,893 ml, 4,04 mmol) y 2-(2-fluoro-4-metilfenilo)-5-(1-fenilvinil)tiазolo[5,4-b]piridina (1,00 g, 2,89 mmol) en 15 ml de DCE. La reacción se ajustó a con un condensador de reflujo enfriado con agua y se colocó en un baño de aceite a 110 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 45 ml de agua y la mezcla de reacción se volvió a calentar hasta 110 °C. Después de 7 h, la mezcla de reacción se enfrió, se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con DCM. Se secaron los orgánicos reunidos sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El material bruto se adsorbió sobre 5 g de gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, EA al 0-100%/hexanos dando un sólido amarillo que contenía el producto deseado. Esto se purificó adicionalmente triturando con éter dietílico dando 3-(2-(2-fluoro-4-metilfenilo)-tiазolo[5,4-b]piridin-5-il)-3-fenilciclobutanona como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 388,1; Observado: 389,1 (M⁺+1).

Etapa 2

A una suspensión espesa de p-metilbencenosulfonilhidrazina (0,036 g, 0,19 mmol) y 3-(2-(2-fluoro-4-metilfenil)tiазolo[5,4-b]piridin-5-il)-3-fenilciclobutanona (0,050 g, 0,13 mmol) en 0,3 ml de MeOH bajo nitrógeno se añadió una suspensión previamente mezclada de cianoborohidruro sódico (0,016 g, 0,26 mmol) y cloruro de cinc, solución 0,5 M en THF (0,26 ml, 0,13 mmol) en 0,26 ml de MeOH, mediante una pipeta. La mezcla de reacción se selló y se calentó hasta 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se adsorbió sobre 600 mg de gel de sílice y se secó. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, 12 g, EA al 0-50%/hexanos proporcionó 2-(2-fluoro-4-metilfenilo)-5-(1-fenilciclobutil)-tiазolo[5,4-b]piridina como un aceite amarillo claro que solidificó lentamente. EM (IEP) m/z: Calculado: 374,1; Observado: 375,1 (M⁺+1).

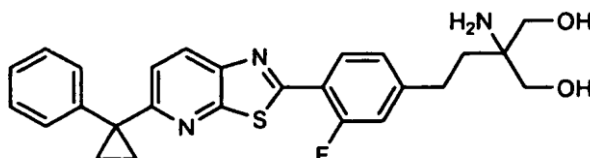
Etapa 3

Una suspensión de 2-(2-fluoro-4-metilfenilo)-5-(1-fenilciclobutil)tiазolo[5,4-b]piridina (0,059 g, 0,16 mmol), AIBN (0,013 g, 0,079 mmol) y N-bromosuccinimida (0,034 g, 0,19 mmol) en 1 ml CCl₄ en un tubo sellado se calentó hasta 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se volvió transparente, luego se formó un precipitado. Se dejó agitar 30 min más, luego se enfrió y se dejó reposar durante la noche. El disolvente se eliminó y el material bruto se trató

con clorhidrato de azetidin-3-carboxilato de metilo (0,14 g, 0,95 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,27 ml, 1,6 mmol) y 1 ml de DMF. La solución se selló y se calentó hasta 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla de reacción se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado y EA, y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El material resultante se disolvió en 2 ml de THF y se trató con NaOH 1,0 M (0,47 ml, 0,47 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró bajo corriente de nitrógeno, y se trató con 2 ml de DMSO y TFA hasta que se originó una solución. La solución se filtró y se purificó por RPHPLC, TFA al 10-100%/ACN en TFA/H₂O dando ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclobutil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)azetidin-3-carboxílico, sal de ácido trifluoracético como un sólido blanquecino. EM (IEP) m/z: Calculado: 473,2; Observado: 474,1 (M⁺+1).

10 Ejemplo 42

Síntesis de clorhidrato de 2-amino-2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenetil) propano-1,3-diol



Etapas 1

- 15 Una suspensión de CsCO₃ (0,420 g, 1,29 mmol) y éster dietílico del ácido acetamidomalónico (0,560 g, 2,58 mmol) en 6 ml de DMSO bajo argón se dejó agitar durante 2 h. Se añadió 2-(2-fluoro-4-vinilfenil)-5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridina (0,400 g, 1,07 mmol) como un sólido y la mezcla de reacción se selló y se calentó hasta 35 °C durante 3 h. La mezcla de reacción rojo transparente se inactivó con hielo y HCl 1N ac. hasta acidez, y se repartió entre agua y EA. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El material se trató con DCM y se hizo pasar a través de una columna de gel de sílice prerrellena Redi-Sep® (40 g) usando EtOAc al 0 - 60%/hexano. Las fracciones que contenían producto se concentraron proporcionando 2-acetamido-2-(2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etil) malonato de dietilo como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 589,2; Observado: 590,1 (M⁺+1).

Etapas 2

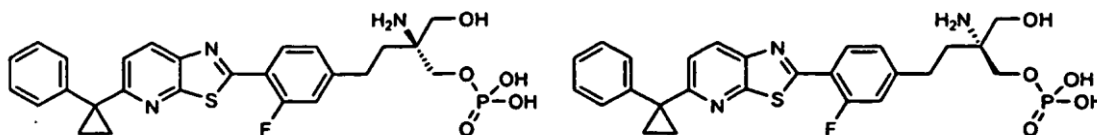
- 25 A una solución de CaCl₂ (0,188 g, 1,70 mmol) en 1,3 ml de se añadió agua una suspensión de 2-acetamido-2-(2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etil)malonato de dietilo (0,400 g, 0,678 mmol) en aproximadamente 15 ml de EtOH en total. A esta suspensión se añadió NaBH₄ (0,128 g, 3,39 mmol). La mezcla burbujó y se volvió caliente, y se enfrió rápidamente con un baño de hielo, luego se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 10 ml de THF, seguido por más NaBH₄ (0,128 g, 3,39 mmol). Después de 30 5 h, la mezcla de reacción se concentró a vacío, se repartió entre DCM y HCl 1N ac., y se extrajo con DCM. Se secaron los orgánicos reunidos sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El material se trató con MeOH al 10% en DCM y se adsorbió sobre 2 g de gel de sílice, se secó, y se hizo pasar a través de una columna de gel de sílice prerrellena Redi-Sep® (40 g) usando MeOH al 0 -10%/DCM. Las fracciones que contenían producto se concentraron dando N-(4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenil-ciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-1-hidroxi-2-(hidroximetil)butan-2-il) acetamida como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 505,2; Observado: 506,0 (M⁺+1).

Etapas 3

- Una suspensión de N-(4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-1-hidroxi-2-(hidroximetil) butan-2-il)acetamida (0,205 g, 0,405 mmol) en 6 ml de HCl 5N ac. se calentó hasta 120 °C en un tubo sellado. Se originó 40 una solución amarilla transparente, con formación de un precipitado blanco después de 1 h. La mezcla se calentó durante la noche dando una mezcla gris, que se enfrió y se filtró a través de una frita de vidrio, aclarando con agua y EtOH, y el sólido se secó a vacío, dando clorhidrato de 2-amino-2-(2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo [5,4-b]piridin-2-il)fenil)etil)propano-1,3-diol como un sólido blanquecino. EM (IEP) m/z: Calculado: 463,2; Observado: 464,1 (M⁺+1).

45 Ejemplo 43

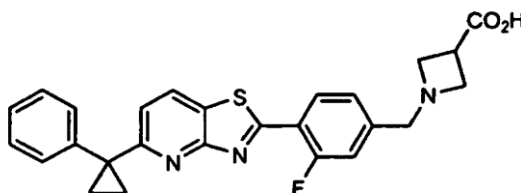
Síntesis de dihidrógenofosfato de (rac)-2-amino-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-2-(hidroximetil)butilo



Una suspensión de clorhidrato de 2-amino-2-(2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etil)propano-1,3-diol (0,075 g, 0,15 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,065 ml, 0,37 mmol) y 1,1,1-trietoxietano (0,041 ml, 0,22 mmol) en 0,75 ml de DMF se calentó en un tubo sellado durante 3 h. La solución marrón se enfrió y se repartió entre EA/agua, y la fase orgánica se lavó con HCl 1N ac., NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera y se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío. La fase de HCl se neutralizó con NaOH ac. 1N y se extrajo con DCM, y los orgánicos reunidos se secaron, y se concentró a vacío dando más material, que se reunió con el extracto de EA dando un aceite marrón. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, 12 g, MeOH al 0-10%/DCM proporcionó una mezcla impura. Esta trató con 1,2 ml de DCM y solución al 3% en peso de 1H-tetrazol en ACN (0,82 ml, 0,28 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno, se añadió diisopropilfosforamido de di-terc-butilo (0,087 ml, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se trató con m-CPBA (77% en peso) (0,083 g, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se volvió inmediatamente transparente. Después de 30 min la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y EA. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío hasta un aceite amarillo. El aceite se recogió en 2 ml de EtOH y se añadieron 0,5 ml de HCl conc con agitación rápida a temperatura ambiente. La reacción se selló y se calentó hasta 80 °C durante 20 min y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. El disolvente se eliminó y el sólido resultante se recogió en MeOH y se purificó por HPLC, ACN al 5-100%/TFA en H₂O/TFA; Las fracciones que contenían producto se reunieron y se concentró a vacío dando un sólido blanco, que se sometió a ultrasonidos rápidamente en MeOH, se filtró, aclarando con MeOH seguido por DCM. El sólido blanco resultante se secó a vacío dando dihidrógenofosfato de (rac)-2-amino-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-2-(hidroximetil) butilo EM (IEP) m/z: Calculado: 543,1; Observado: 544,0 (M⁺+1).

Ejemplo 44

Síntesis de ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[4,5-b]piridin-2-il)-bencil)azetidín-3-carboxílico, sal de ácido trifluoracético



Etapas 1

A 6-cloropiridin-2-amina (20,0 g, 156 mmol) y trietilamina (23,7 ml, 171 mmol) en 100 ml de tolueno a 50 °C se añadió cloruro de pivaloilo (19,6 ml, 163 mmol) gota a gota mediante jeringa. La mezcla de reacción se dejó agitar, y finalmente se convirtió en una masa sólida. Se añadieron 50 ml de tolueno. La mezcla de reacción se calentó durante la noche, y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con 400 ml de HCl ac 2N, y se diluyó con 300 ml de EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró hasta un sólido. El sólido se disolvió en un volumen mínimo de MTBE caliente (50 °C), y se añadieron con agitación a mano aproximadamente 300 ml de hexanos. En reposo, se formaron cristales que se recogieron por filtración, aclarando con hexanos dando un total de N-(6-cloropiridin-2-il)pivalamida. EM (IEP) m/z: Calculado: 212,1; Observado: 213,2 (M⁺+1).

Etapas 2

A una solución de N-(6-cloropiridin-2-il)pivalamida (2,00 g, 9,40 mmol) en 25 ml de THF a -78 °C se añadió butil litio 2,5 M en hexanos (9,40 ml, 23,5 mmol) lentamente gota a gota durante 2 min. Después de 5 min, la mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C, luego volvió hasta -10 °C (hielo/salmuera) y hasta -20 °C (hielo/sal). La mezcla de reacción se dejó agitar a esta temperatura durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78 °C y se añadió gota a gota mediante jeringa una solución de hexafluoroetano (3,34 g, 14,1 mmol) en 7,5 ml de THF. El baño se retiró y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre NH₄Cl saturado y Et₂O. La fase orgánica se lavó una vez con agua, una vez con salmuera, y los orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró a vacío. El material se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, 80 g, EA al 5-50%/hexanos. Las fracciones que contenían producto se reunieron y se concentraron dando N-(3,6-dicloropiridin-2-il)pivalamida como un sólido. EM (IEP) m/z: Calculado: 246,0;

Observado: 247,0 ($M^+ + 1$).

Etapas 3

- 5 Se calentó en un baño a 115 °C durante la noche una suspensión de N-(3,6-dicloropiridin-2-il)pivalamida (1,83 g, 7,41 mmol) en 75 ml de HCl ac 5N con piridina a reflujo enfriada con agua, dando una solución amarillo transparente. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió sobre hielo, y se basificó con NaOH 10 N. El precipitado blanco resultante se extrajo con DCM, y los orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío dando 3,6-dicloropiridin-2-amina como un sólido blanquecino. EM (IEP) m/z: Calculado: 162,0; Observado: 163,0 ($M^+ + 1$).

Etapas 4

- 10 Una mezcla de 3,6-dicloropiridin-2-amina (0,772 g, 4,74 mmol), carbonato sódico (2,01 g, 18,9 mmol) y tiofosgeno (0,726 ml, 9,47 mmol) en 6 ml de DCM se calentó hasta 55 °C en un tubo sellado durante 36 h. La reacción se filtró a través de una frita, aclarando con DCM, y el material se adsorbió sobre 6 g de gel de sílice y se secó. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, 40 g, EA al 0-100%/hexanos dando 3,6-dicloro-2-isotiocianatopiridina. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,19 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=9,5 Hz, 1H).

Etapas 5

- 20 A una solución de 2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1,3-dioxano (0,900 g, 3,45 mmol) en 10 ml de THF a -78 °C se añadió 1-butil litio 2,5 M en hexanos (1,52 ml, 3,79 mmol) lentamente gota a gota. Después de 30 min, se añadió lentamente gota a gota mediante jeringa una solución de 2,6-dibromo-3-isotiocianato-piridina (2,25 g, 7,66 mmol) en 3 ml de THF. La mezcla de reacción marrón oscuro se agitó durante 15 min y se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre NH_4Cl saturado y DCM. La fase acuosa se extrajo con DCM, y los orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró a vacío. El material se trató con 10 ml de DMF y Na_2CO_3 (0,731 g, 6,89 mmol) calentado hasta 100 °C durante la noche en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre agua y DCM. La fase acuosa se extrajo con DCM, y los orgánicos reunidos se lavaron con agua, luego se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró a vacío. El DMF residual se eliminó a vacío, y el material se suspendió en MTBE, se filtró, se aclaró y se secó a vacío dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-clorotiazolo[4,5-b]piridina como un sólido naranja claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 350,0; Observado: 351,0 ($M^+ + 1$).

Etapas 6

- 30 Una suspensión de $(amphos)_2PdCl_2$ (0,0333 g, 0,0470 mmol), carbonato potásico (0,442 g, 3,20 mmol), ácido 1-fenilvinilborónico (0,306 g, 2,07 mmol) y 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-clorotiazolo[4,5-b]piridina (0,330 g, 0,941 mmol) en 4,5 ml de dioxano y 1 ml de agua evacuó con argon y se selló, y se calentó hasta 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se trató con agua y DCM. La fase acuosa se extrajo con DCM, y los orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se suspendió en 2 ml de MTBE y se filtró, aclarando con 1 ml de MTBE, dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-fenilvinil)tiazolo[4,5-b]piridina como un sólido gris. EM (IEP) m/z: Calculado: 418,1; Observado: 419,0 ($M^+ + 1$).

Etapas 7

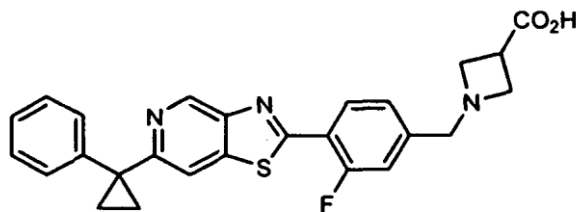
- 40 Se combinaron yoduro de trimetilsulfoxonio (0,16 g, 0,72 mmol) y terc-butóxido potásico (0,080 g, 0,72 mmol) en 1,5 ml de DMSO dando una solución transparente. Se añadió una suspensión de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-fenilvinil)tiazolo[4,5-b]piridina (0,200 g, 0,48 mmol) en 4 ml de THF, gota a gota, aclarando con 1 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, y luego se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El material se trató con DCM y se hizo pasar a través de una columna de gel de sílice prerrelena Redi-Sep® (12 g) usando EtOAc al 0-70%/hexano. Las fracciones que contenían producto se concentraron proporcionando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[4,5-b]piridina como un sólido amarillo pálido. EM (IEP) m/z: Calculado: 432,1; Observado: 433,1 ($M^+ + 1$).

Etapas 8

- 50 Se disolvió 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[4,5-b]piridina (0,064 g, 0,15 mmol) en 1 ml de THF y 1 ml de HCl ac 5N y se calentó hasta 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se formó un precipitado. La mezcla de reacción se trató con hielo y NaOH 10 N, luego se extrajo con DCM. Los orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío dando un sólido naranja claro. Este se disolvió en 1 ml de DCM y se trató con ácido azetidín-3-carboxílico (0,045 g, 0,44 mmol), ácido acético (0,043 ml, 0,74 mmol) y 1 ml de MeOH. Después de 1 h, se añadió cianoborohidruro sódico (0,0093 g, 0,15 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno, se disolvió en DMSO+TFA y se purificó por RPHPLC, ACN al 15-100%/TFA en H_2O /TFA, y se reunieron las fracciones que contenían producto y se concentró dando ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[4,5-b]piridin-2-il)bencil)azetidín-3-carboxílico sal de ácido trifluoroacético como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 388,1; Observado: 389,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 45

Síntesis de ácido 1-(3-fluoro-4-(6-(1-fenilciclopropil)tiазolo[4,5-c]piridin-2-il)bencil)azetidín-3-carboxílico sal de ácido trifluoracético

**5 Etapa 1**

A una suspensión agitada de 4,6-dicloropiridin-3-amina (2,00 g, 12 mmol) y carbonato sódico (3,4 g, 32 mmol) en 10 ml de DCM se añadió tiosfogeno (1,2 ml, 16 mmol). La mezcla naranja se selló y se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, aclarando con DCM, y el filtrado se concentró a vacío dando 2,4-dicloro-5-isotiocianatopiridina como un sólido naranja. EM (IEP) m/z: Calculado: 203,9; Observado: 204,9 ($M^+ + 1$).

10 Etapa 2

A una solución de 2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1,3-dioxano (3,12 g, 11,9 mmol) en 40 ml de THF a -78 °C bajo argón se añadió butil litio, solución 2,5 M en hexanos (5,26 ml, 13,1 mmol) lentamente gota a gota. La solución resultante se dejó agitar 1 h a -78 °C, momento en el que se añadió, lentamente mediante cánula, una solución a temperatura ambiente de 2,4-dicloro-5-isotiocianatopiridina (2,45 g, 11,9 mmol) en 10 ml de THF. La mezcla de reacción rojo oscuro se dejó agitar 15 min, y luego se retiró del baño y se inactivó mediante adición lenta de NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla de reacción se diluyó con 40 ml de MTBE, y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El material resultante se trató con carbonato sódico (1,90 g, 17,9 mmol) y 10 ml de DMF. La reacción se calentó bajo nitrógeno hasta 80 °C. Se añadieron otros 5 ml de DMF dando una suspensión agitable. Después de 30 min más, la mezcla de reacción se enfrió ligeramente y se trató con 100 ml de agua. Después de 10 min agitando, la mezcla se filtró, aclarando con agua y MeOH. El sólido se recogió y se secó a vacío durante la noche dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-6-clorotiazolo[4,5-c]piridina como un sólido color castaño. EM (IEP) m/z: Calculado: 350,0; Observado: 351,0 ($M^+ + 1$).

25 Etapa 3

Una suspensión de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-6-clorotiazolo[4,5-c]piridina (1,00 g, 2,85 mmol), $(\text{Amphos})_2\text{PdCl}_2$ (0,0505 g, 0,0713 mmol), carbonato potásico (1,34 g, 9,69 mmol), ácido 1-fenilvinilborónico (0,928 g, 6,27 mmol) en 12 ml de dioxano y 3 ml de agua se calentó hasta 60 °C durante la noche en un tubo sellado. Se añadió más $(\text{Amphos})_2\text{PdCl}_2$ (0,0505 g, 0,0713 mmol) y la temperatura se elevó hasta 90 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción homogénea se enfrió y se trató con agua y DCM. La fase orgánica se extrajo con DCM, y se secaron los orgánicos reunidos sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El sólido se suspendió en MTBE y se filtró dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-6-(1-fenilvinil)-tiazolo[4,5-c]piridina como un sólido blanquecino. EM (IEP) m/z: Calculado: 418,1; Observado: 419,0 ($M^+ + 1$).

30 Etapa 4

A una solución transparente de terc-butóxido potásico (0,201 g, 1,79 mmol) y yoduro de trimetilsulfoxonio (0,394 g, 1,79 mmol) en 5 ml de DMSO se añadió una mezcla turbia de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-6-(1-fenilvinil) tiazolo[4,5-c]piridina (0,500 g, 1,19 mmol) en 20 ml de THF rápidamente. Después de 4 h, la mezcla de reacción se repartió entre EA y NH_4Cl acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El material resultante se recogió en DCM y se filtró. El filtrado se recogió y se adsorbió sobre 2 g de gel de sílice y se secó a vacío. El material resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, 40 g, EA al 0-100%/hexanos dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-6-(1-fenilciclopropil)tiазolo[4,5-c]piridina como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 432,1; Observado: 433,0 ($M^+ + 1$).

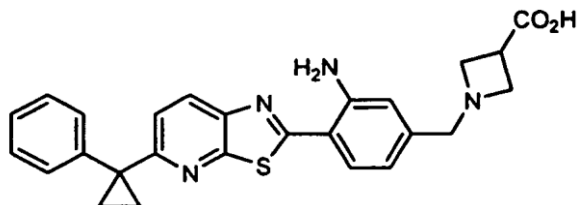
40 Etapa 5

Una suspensión de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-6-(1-fenilciclopropil)-tiazolo[4,5-c]piridina (0,142 g, 0,33 mmol) en 2 ml de THF y 2 ml de HCl 5 N se calentó hasta 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se trató con hielo y NaOH 10 N hasta basicidad. La mezcla se extrajo con DCM, y los orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío dando un sólido amarillo. Este material se combinó con ácido azetidín-3-carboxílico (0,100 g, 0,98 mmol) 1,5 ml de DCM, ácido acético (0,099 g, 1,6 mmol) y 1,5 ml de MeOH y se agitó durante la noche. Se añadió cianoborohidruro sódico (0,021 g, 0,33 mmol), y después de 30 min la mezcla de

reacción se concentró, se disolvió en DMSO y TFA, se filtró y se purificó por RPHPLC, ACN al 10-100% /TFA en agua/TFA. Las fracciones que contenían producto se reunieron y se concentró a vacío dando ácido 1-(3-fluoro-4-(6-(1-fenilciclopropil)tiазolo[4,5-c]piridin-2-il)bencil)azetidin-3-carboxílico sal de ácido trifluoracético como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 459,1; Observado: 460,1 ($M^+ + 1$).

5 Ejemplo 46

Síntesis de ácido 1-(3-amino-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)azetidin-3-carboxílico



Etapa 1

- Una suspensión de 3-amino-6-(1-fenilciclopropil)piridin-2(1H)-tione (1,00 g, 4,13 mmol) y 4-(clorocarbonil)-3-nitrobenzoato de metilo (1,11 g, 4,54 mmol) en 10 ml de tolueno se calentó bajo nitrógeno con un condensador de reflujo enfriado con agua y se calentó en un baño de aceite a 120 °C. Después de haber cesado el burbujeo, se añadió ácido ((1S,4R)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2,2,1]heptan-1-il)metanosulfónico (0,479 g, 2,06 mmol) a través del condensador y se continuó calentando durante 30 min. La suspensión se trató con 5 ml de tolueno y se continuó calentando durante la noche dando una solución marrón oscura. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, bicarbonato acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío dando un aceite marrón. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, 40 g, EA al 0-30%/hexanos dio 3-nitro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il) benzoato de metilo como un sólido marrón claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 431,1; Observado: 432,0 ($M^+ + 1$).

Etapa 2

- A una solución a 0 °C de 3-nitro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)benzoato de metilo (1,10 g, 2,5 mmol) en THF y metanol (0,31 ml, 7,6 mmol) se añadió borohidruro de litio, solución 2,0 M en tetrahidrofurano (1,9 ml, 3,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, y tras completarse la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C se inactivó con hielo y NH_4Cl acuoso saturado cuidadosamente. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con DCM. Los orgánicos reunidos se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice, gradiente de EA/hexanos, dando (3-nitro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metanol como un sólido naranja. EM (IEP) m/z: Calculado: 403,1; Observado: 403,8 ($M^+ + 1$).

Etapa 3

- A una solución casi transparente de (3-nitro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metanol (0,394 g, 0,977 mmol) y trifenil fosfina (0,294 ml, 1,27 mmol) en 10 ml de DCM a 0 °C se añadió tetrabromuro de carbono (0,114 ml, 1,17 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se dejó agitar 1 h, luego se trató con 3,5 g de gel de sílice y se secó. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, 40 g, EA al 0-30%/hexanos dio 2-(4-(bromometil)-2-nitrofenil)-5-(1-fenilciclopropil)tiазolo-[5,4-b]piridina como un sólido naranja-amarillo. EM (IEP) m/z: Calculado: 467,0; Observado: 467,6 ($M^+ + 1$).

Etapa 4

- Una mezcla de 2-(4-(bromometil)-2-nitrofenil)-5-(1-fenilciclopropil)-tiазolo[5,4-b]piridina (0,363 g, 0,778 mmol), clorhidrato de azetidin-3-carboxilato de metilo (0,354 g, 2,34 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,812 ml, 4,67 mmol) en 3 ml de DMF se calentó en un vial sellado hasta 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se dejó reposar durante la noche. Por la mañana la mezcla de reacción se trató con hielo, NaHCO_3 acuoso saturado y EA. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, 40 g, MeOH al 0-10%/DCM dio 1-((3-nitro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b] piridin-2-il)fenil)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo como un aceite amarillo. EM (IEP) m/z: Calculado: 500,2; Observado: 500,7 ($M^+ + 1$).

Etapa 5

- Una suspensión de 1-((3-nitro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)azetidin-3-carboxilato de metilo (0,390 g, 0,78 mmol) y paladio al 10% sobre carbón, 50% de agua, (0,41 g) y N,N-diisopropiletilamina (0,27 ml, 1,6 mmol) se trató con un globo de hidrógeno y se agitó rápidamente durante 2 h, luego se evacuó con nitrógeno, se filtró a través de celite, aclarando con MeOH/DCM. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice 40 g, EA al 20-100% /hexanos dando 1-(3-amino-4-(5-(1-fenilciclopropil)

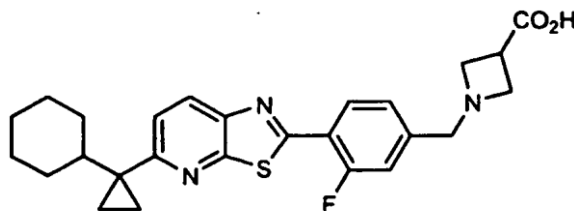
tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)azetidín-3-carboxilato de metilo como un sólido amarillo. EM (IEP) m/z: Calculado: 470,2; Observado: 470,8 ($M^+ + 1$).

Etapas 6

- Se sintetizó a partir de 1-((3-amino-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)azetidín-3-carboxilato de metilo (0,100 g, 0,21 mmol) de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de éster dando ácido 1-(3-amino-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)azetidín-3-carboxílico como un sólido amarillo. EM (IEP) m/z: Calculado: 456,2; Observado: 457,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 47

- Síntesis de ácido 1-(4-(5-(1-ciclohexilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)azetidín-3-carboxílico sal de ácido trifluoracético**



Etapas 1

- A una solución de 9-bromo-9-bora-biciclo[3,3,1]nonano 1 M en DCM (33 ml, 33 mmol) a 0 °C se añadió etilciclohexano (3,6 ml, 28 mmol) bajo argón mediante jeringa lentamente gota a gota en porciones durante 10 min. La mezcla de reacción se dejó agitar 3 h, momento en el cual se añadió ácido acético (4,8 ml, 83 mmol) gota a gota en porciones durante 20 min. Después de 1 h más, se añadió lentamente hidróxido sódico (17 ml, 166 mmol), seguido por la adición cuidadosa de peróxido de hidrógeno (8,5 ml, 83 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar rápidamente 1 h, luego se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre hexanos y agua, y la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El líquido resultante se filtró a través de una almohadilla de 3 cm de gel de sílice, aclarando con 200 ml de hexanos, y el filtrado se concentró a vacío dando (1-bromovinil)-ciclohexano bruto como un aceite transparente/incolore que se usó sin purificación posterior.

Etapas 2

- Una mezcla de yoduro de cobre(I) (0,0159 g, 0,0835 mmol), fluoruro de cesio (0,380 g, 2,50 mmol), (1-bromovinil)ciclohexano (0,947 g, 5,01 mmol), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,0965 g, 0,0835 mmol), y 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(trimetilestannil)-tiazolo[5,4-b]piridina (0,800 g, 1,67 mmol) en 7,5 ml de DMF se calentó a 55 °C durante varias horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EA y se filtró a través de celite. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío dando un sólido, que se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, EA al 0-40-100% /hexanos dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-ciclohexilvinil)tiazolo[5,4-b]piridina como un sólido blanquecino. EM (IEP) m/z: Calculado: 424,2; Observado: 425,1 ($M^+ + 1$).

Etapas 3

- A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (0,385 g, 1,75 mmol) y terc-butóxido potásico (0,196 g, 1,75 mmol) en 4 ml de DMSO se añadió 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-ciclohexilvinil)tiazolo[5,4-b]piridina (0,371 g, 0,874 mmol) rápidamente como una solución en THF (8 ml volumen mínimo). La mezcla de reacción se volvió a un color púrpura claro. La reacción se selló y se calentó hasta 60 °C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se enfrió, se inactivó con hielo y NH_4Cl acuoso saturado, se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío. El aceite/sólido naranja resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice 40 g, EA al 0-40%/hexanos dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-ciclohexilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridina como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 438,2; Observado: 439,1 ($M^+ + 1$).

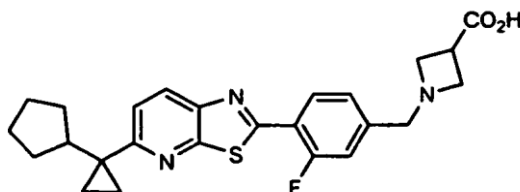
Etapas 4

- Una mezcla de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-ciclohexil-ciclopropil)-tiazolo[5,4-b]piridina (0,157 g, 0,36 mmol) en 4 ml de THF/ HCl 5N ac. 1:1 se selló y se calentó hasta 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió, se inactivó con hielo y NaOH 10 N, y se repartió entre DCM/agua. La fase acuosa se extrajo con DCM, y los orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío. El sólido marrón resultante se trató con ácido azetidín-3-carboxílico (0,11 g, 1,1 mmol), 2 ml de DCM, ácido acético (0,10 ml, 1,8 mmol) y 2 ml de MeOH y se dejó agitar 1 h. Se añadió cianoborohidruro sódico (0,022 g, 0,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó

durante 30 min, luego se concentró a vacío. El sólido resultante se disolvió en ~ 3 ml de DMSO+TFA, y se purificó por RPHPLC, TFA al 10-100% /ACN en H₂O/TFA. Las fracciones que contenían producto se concentraron a vacío dando ácido 1-(4-(5-(1-ciclohexil-ciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)azetidín-3-carboxílico, sal de ácido trifluoracético como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 465,2; Observado: 466,2 (M⁺+1). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,31 - 8,47 (m, 2 H), 7,63 (d, J=11,5 Hz, 1 H), 7,57 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,53 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 4,12 - 4,33 (m, 4 H), 3,57 - 3,71 (m, 1 H), 1,49 - 1,83 (m, 6 H), 1,21 (m, 2 H), 0,82 - 1,04 (m, 7 H)

Ejemplo 48

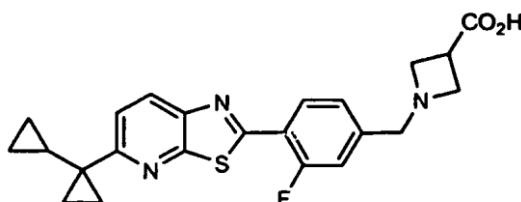
Síntesis de ácido 1-(4-(5-(1-ciclopentilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)azetidín-3-carboxílico, sal dietilamina



Se sintetizó a partir de etinil ciclopentano y 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(trimetilestannil)tiазolo[5,4-b]piridina (0,800 g, 1,67 mmol) de acuerdo con los procedimientos usados para la síntesis del Ejemplo 47 precedente dando ácido 1-(4-(5-(1-ciclopentilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)-azetidín-3-carboxílico, sal dietilamina. EM (IEP) m/z: Calculado: 451,2; Observado: 451,8 (M⁺+1).

Ejemplo 49

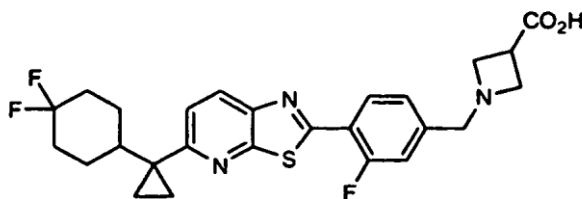
Síntesis de ácido 1-(4-(5-bi(cicloprop)iltiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)-azetidín-3-carboxílico, sal de ácido trifluoracético



Se sintetizó a partir de etinilo ciclopropano y 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(trimetilestannil)tiазolo[5,4-b]piridina (0,875 g, 1,83 mmol) de acuerdo con los procedimientos usados para la síntesis del Ejemplo 47 precedente dando ácido 1-(4-(5-bi(cicloprop)iltiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)azetidín-3-carboxílico, sal de ácido trifluoracético. EM (IEP) m/z: Calculado: 423,1; Observado: 423,8 (M⁺+1).

Ejemplo 50

Síntesis de ácido 1-(4-(5-(1-(4,4-difluorociclohexil)ciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)azetidín-3-carboxílico, sal de ácido trifluoracético



Etapas 1

A una solución transparente de ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico (2,00 g, 12,18 mmol) en 100 ml de THF a 0 °C se añadió lentamente gota a gota metil litio, solución 1,6 M en éter dietílico (30,5 ml, 48,7 mmol) desde un embudo de adición. La mezcla turbia resultante se dejó agitar 2 h, luego se trató con clorotrimetil silano (24,74 ml, 195 mmol) gota a gota durante 10 min. El baño se retiró y la solución transparente se dejó agitar 1 h. Se añadieron 5 ml de HCl ac. 1M y la mezcla de reacción se agitó una hora más. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío hasta un pequeño volumen, se diluyó con Et₂O y la fase orgánica se lavó con agua, NaHCO₃ acuoso saturado,

salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío dando 1-(4,4-difluorociclohexil)-etanona impura como un aceite transparente/incolore, que se usó sin purificación posterior.

Etapas 2

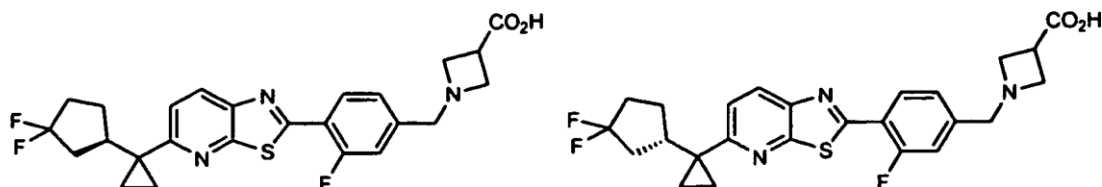
- 5 A NaHMDS 1,0 M en THF (8,41 ml, 8,41 mmol) en 8 ml de THF a -78 °C bajo argón se añadió 1-(4,4-difluorociclohexil)etanona (1,24 g, 7,65 mmol) en 3 ml de THF gota a gota mediante jeringa. Después de 15 min, se añadió lentamente mediante cánula N-fenilo bis-trifluorometanosulfonimida (2,73 g, 7,65 mmol) en 8 ml de THF. La mezcla de reacción amarillo claro se dejó agitar 3 h, momento en el que se retiró el baño y se añadió NaHCO₃ acuoso saturado, seguido por éter dietílico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró hasta un volumen de aproximadamente 5 ml, luego se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (load con DCM) 40 g, EA al 0-20% /hexanos, dando trifluorometanosulfonato de 1-(4,4-difluorociclohexil)vinilo impuro, que se usó sin purificación posterior.

Etapas 3

- 15 Se sintetizó a partir de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(trimetilestannil)-tiazolo[5,4-b]piridina (1,00 g, 2,087 mmol), trifluorometanosulfonato de 1-(4,4-difluorociclohexil)vinilo (0,921 g, 3,13 mmol) de acuerdo con los procedimientos usados para la síntesis del Ejemplo 47 precedente, Etapas 2-4 dando ácido 1-(4-(5-(1-(4,4-difluorociclohexil)-ciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)azetidín-3-carboxílico sal de ácido trifluoroacético. EM (IEP) m/z: Calculado: 501,2; Observado: 502,1 (M⁺+1).

Ejemplo 51

- 20 **Síntesis de ácido (R)-1-(4-(5-(1-(3,3-difluorociclopentil)ciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)azetidín-3-carboxílico y ácido (S)-1-(4-(5-(1-(3,3-difluorociclopentil)ciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)azetidín-3-carboxílico**



Etapas 1

- 25 A una suspensión de 1-hidroxibenzotriazol (7,91 g, 58,5 mmol), ácido 3-oxo-1-ciclopentanocarboxílico (5,00 g, 39,0 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (11,22 g, 58,5 mmol) en 44 ml de DCM bajo nitrógeno se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (5,71 g, 58,5 mmol) seguido por trietilamina (8,16 ml, 58,5 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se calentó y se enfrió con un baño de hielo durante el resto de la adición de TEA, luego se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 2 d. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se recogió en EA (300 ml), se lavó con agua, bicarbonato sódico acuoso saturado, salmuera y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío, dando (rac)-N-metoxi-N-metil-3-oxociclopentanocarboxamida como un aceite amarillo que se usó sin purificación posterior. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 3,74 (s, 3 H), 3,41 - 3,61 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 2,52 - 2,64 (m, 1 H), 2,34 - 2,50 (m, 2 H), 2,08 - 2,31 (m, 3 H).

Etapas 2

- 35 A una solución de N-metoxi-N-metil-3-oxociclopentanocarboxamida (2,43 g, 14,19 mmol) en 30 ml de tolueno bajo nitrógeno se añadió deoxo-fluor® (7,05 ml, 38,3 mmol) seguido por ácido trifluoroacético (0,219 ml, 2,84 mmol). La reacción se selló y se calentó hasta 40 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con Et₂O, se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo y se inactivó lentamente con 75 ml de NaOH 2N con agitación rápida. La fase acuosa se separó y se extrajo una vez con Et₂O. Los orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EA 50% /hexanos) dio (rac)-3,3-difluoro-N-metoxi-N-metilciclopentanocarboxamida como un aceite amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 3,71 (s, 3 H), 3,29-3,43 (m, 1 H), 3,21 (s, 3 H), 2,17-2,54 (m, 3 H), 1,93-2,15 (m, 3 H).

Etapas 3

- 45 A una solución de (rac)-3,3-difluoro-N-metoxi-N-metilciclopentano-carboxamida (1,90 g, 9,83 mmol) en 20 ml de THF a 0 °C se añadió bromuro de metilmagnesio 3,0M en éter dietílico (6,56 ml, 19,67 mmol) lentamente gota a gota. La mezcla de reacción se volvió blanca y turbia. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con hielo y HCl 1N y se diluyó con Et₂O. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a vacío dando (rac)-1-(3,3-difluorociclopentil)etanona como un aceite amarillo claro. RMN de

^1H (400 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 3,03 - 3,19 (m, 1 H), 2,22 - 2,48 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,03 - 2,16 (m, 3 H), 1,90 - 1,99 (m, 1 H).

Etapas 4

- 5 A una solución de hexametildisilazida de sodio (1,0 M en THF) (9,36 ml, 9,36 mmol) en 10 ml de THF a -78°C se añadió (rac)-1-(3,3-difluorociclopentil)etanona (1,26 g, 8,50 mmol) en THF lentamente gota a gota mediante cánula. Después de 15 min, se añadió gota a gota mediante cánula una solución de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida (3,04 g, 8,50 mmol) en THF. Después de 3 h, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado y se diluyó con Et_2O . La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío dando un aceite. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, 0-10% EA/hexanos, dio trifluorometanosulfonato de (rac)-1-(3,3-difluorociclopentil)vinilo impuro que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Etapas 5

- 15 Una suspensión de fluoruro de cesio (1,664 g, 10,96 mmol), yoduro de cobre(I) (0,042 g, 0,219 mmol), tetraakis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,253 g, 0,219 mmol), 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(trimetilestannil)tiazolo[5,4-b]piridina (2,10 g, 4,38 mmol), trifluorometanosulfonato de 1-(3,3-difluorociclopentil)vinilo (1,842 g, 6,57 mmol) se reunió en 10 ml de DMF, se selló y se calentó hasta 50°C . La mezcla de reacción se volvió homogénea y luego se formó un precipitado denso. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con DCM, se filtró a través de celite, y se concentró sobre 16 g de gel de sílice. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice EA al 30% /hexanos dio 1,5 g de un sólido naranja que contenía (rac)-2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-(3,3-difluorociclopentil)vinil)tiazolo[5,4-b]piridina impura. EM (IEP) m/z: Calculado: 446,1; Observado: 447,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Etapas 6

- 25 Se recogió (rac)-2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-(3,3-difluorociclopentil)-vinil)tiazolo[5,4-b]piridina en 15 ml de THF bajo nitrógeno y a esta se añadió una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (1,479 g, 6,72 mmol) y terc-butóxido potásico (0,754 g, 6,72 mmol) en 10 ml de DMSO mediante jeringa. La solución roja resultante se selló y se calentó hasta 70°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió, se inactivó con hielo y NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se extrajo con DCM. Se secaron los orgánicos reunidos sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El sólido se adsorbió sobre 11 g de gel de sílice y se secó, y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EA al 0-70% /hexanos. Las fracciones de producto se reunieron y se concentró dando 0,61 g de un sólido amarillo impuro que contenía 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-(3,3-difluorociclopentil)-ciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridina. EM (IEP) m/z: Calculado: 460,1; Observado: 461,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Etapas 7

- 35 Se trató 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-(3,3-difluorociclopentil)-ciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridina con 5 ml de THF y HCl 5N se selló y se calentó hasta 70°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió, se inactivó con hielo y NaOH 10 N hasta basicidad, y se diluyó con agua y DCM. La fase acuosa se extrajo con DCM, y los orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío dando un aceite marrón. El aceite se adsorbió sobre 5 g de gel de sílice y se secó, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, EA al 0-40%/hexanos, dando (rac)-4-(5-(1-(3,3-difluorociclopentil)-ciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobenzaldehído como un sólido. EM (IEP) m/z: Calculado: 402,1; Observado: 403,0 ($\text{M}^+ + 1$).

Etapas 8

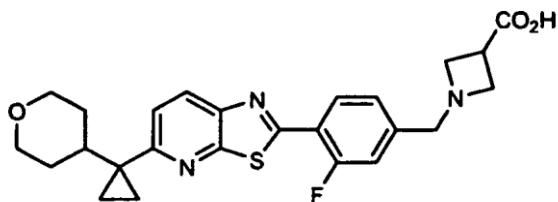
- 40 La reacción de 4-(5-(1-(3,3-difluorociclopentil)-ciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobenzaldehído (0,268 g, 0,666 mmol) y clorhidrato de azetidin-3-carboxilato de metilo (0,202 g, 1,332 mmol) de acuerdo con el procedimiento general para la aminación reductora proporcionó ácido metil (rac)-1-(4-(5-(1-(3,3-difluorociclopentil)-ciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)azetidin-3-carboxílico. Este material racémico se separó SFC quiral (Columna: Phenomenex Cellulose 2 (250 x 21 mm, 5 micrómetros); Fase móvil: 85:15 (A:B); A: CO_2 líquido; B: Isopropanol (DEA al 0,2%); Caudal: 70 ml/min; Temperatura del horno/columna: 35°C) dando 1-(4-(5-(1-(3,3-difluorociclopentil)-ciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)-azetidin-3-carboxilato de (rac)-metilo y 1-(4-(5-(1-(3,3-difluorociclopentil)-ciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)azetidin-3-carboxilato de (S)-metilo. EM (IEP) m/z: Calculado: 501,2; Observado: 502,0 ($\text{M}^+ + 1$).

Etapas 9

- 50 Por separado, se procesaron los enantiómeros de 1-(4-(5-(1-(3,3-difluorociclopentil)-ciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)azetidin-3-carboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento general para hidrólisis de éster dando tanto ácido (R)-1-(4-(5-(1-(3,3-difluorociclopentil)-ciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)azetidin-3-carboxílico como ácido (S)-1-(4-(5-(1-(3,3-difluorociclopentil)-ciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)azetidin-3-carboxílico. EM (IEP) m/z: Calculado: 487,2; Observado: 487,8 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 52

Síntesis de ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)bencil)azetidin-3-carboxílico, sal de ácido trifluoracético



Etapa 1

- 5 Una solución de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(trimetilestannil)-tiазоло[5,4-b]piridina (1,00 g, 2,087 mmol) y cloruro de tetrahydro-2H-piran-4-carbonilo (0,434 ml, 2,92 mmol) en 15 ml de tolueno se selló y se calentó hasta 80 °C. Después de 4 h se formó un precipitado. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró, aclarando con Et₂O, y el sólido se secó a vacío dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-tiазоло[5,4-b]piridin-5-il(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanona como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 428,1; Observado: 428,8 (M⁺+1).

Etapa 2

- 10 A una suspensión de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanona (0,408 g, 0,952 mmol) en 20 ml de THF a temperatura ambiente se añadió cloruro de trimetilsililmagnesio, solución 1,1 M en THF (1,472 ml, 1,619 mmol) gota a gota mediante jeringa. La mezcla de reacción se volvió transparente y marrón oscuro. Después de 10 min, la mezcla de reacción se volvió naranja claro y se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición cuidadosa, gota a gota, de NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla de reacción se repartió entre NH₄Cl saturado y DCM. La fase acuosa se extrajo con DCM 3 veces, y los orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío dando un sólido naranja. Se recogió el bruto en 10 ml de THF y se añadió terc-butóxido potásico (0,128 g, 1,143 mmol). La mezcla de reacción se volvió marrón oscuro. Después de 2 h, se añadió más terc-butóxido potásico (0,128 g, 1,143 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre NH₄Cl acuoso saturado y DCM. La fase acuosa se extrajo con DCM, y los orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró a vacío. El sólido se suspendió en una cantidad mínima de MeOH y se filtró, aclarando con MeOH dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)vinil)tiазоло[5,4-b]piridina como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 426,1; Observado: 427,1 (M⁺+1).

Etapa 3

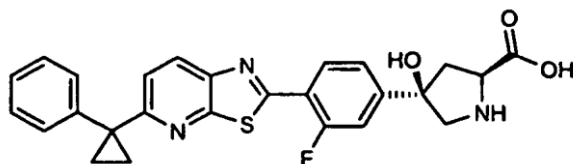
- 25 A una suspensión de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)vinil)tiазоло[5,4-b]piridina (0,201 g, 0,471 mmol) en 2,5 ml de THF se añadió una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (0,207 g, 0,943 mmol) y terc-butóxido potásico (0,106 g, 0,943 mmol) en 2,5 ml de DMSO. La suspensión amarilla se selló y se calentó hasta 60 °C. Después de 6 h, la mezcla de reacción se enfrió, se inactivó con hielo y NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla de reacción se repartió entre NH₄Cl acuoso saturado y DCM. La fase acuosa se extrajo con DCM 3 veces, y los orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró a vacío. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, EA al 0-50%/hexanos, dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridina como un sólido. EM (IEP) m/z: Calculado: 440,2; Observado: 441,1 (M⁺+1).

Etapa 4

- 35 Una suspensión de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridina (0,068 g, 0,154 mmol) en 2 ml de THF/HCl 5N 1:1 se selló y se calentó hasta 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se inactivó con hielo y NaOH 10 N hasta basicidad, y se diluyó con agua y DCM. La fase acuosa se extrajo con DCM, y los orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío dando un sólido amarillo. Este material se trató con ácido azetidin-3-carboxílico (0,047 g, 0,463 mmol), ácido acético (0,044 ml, 0,772 mmol), 1,5 ml de DCM y 1,5 ml MeOH y se dejó agitar 30 min. Se añadió cianoborohidruro sódico (9,70 mg, 0,154 mmol) y se dejó agitar 30 min. La mezcla de reacción se concentró, se recogió en 1 ml de DMSO + TFA, se filtró, y se purificó por RPHPLC, gradiente de TFA/ACN en TFA/H₂O. Las fracciones que contenían producto se concentraron dando ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)bencil)azetidin-3-carboxílico, sal de ácido trifluoracético. EM (IEP) m/z: Calculado: 467,2; Observado: 468,1 (M⁺+1).

Ejemplo 53

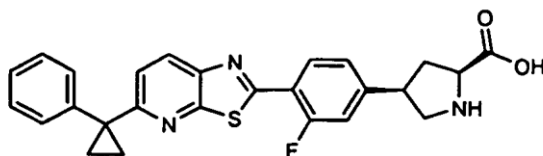
Síntesis de ácido (2S,4R)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico



Una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridina (1,00 g, 2,35 mmol) en 25 ml de THF se enfrió hasta -78 °C. Se añadió gota a gota durante 2 min butil litio 2,5 M en hexanos (1,03 ml, 2,59 mmol) dando una solución rojo intenso. Después de 30 segundos, se añadió gota a gota mediante jeringa durante 2-3 min una solución de 4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (S)-di-terc-butilo (0,738 g, 2,59 mmol) en 3 ml de THF, y el color rojo viró a amarillo marrón. Después de 20 min, la mezcla de reacción se colocó en un baño a 0 °C; después de 10 min, se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se diluyó con DCM. La fase acuosa se extrajo con DCM, y los extractos reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, 40 g, dio 0,400 g de un aceite amarillo impuro. Se disolvió una porción de este material (0,313 g) en ácido trifluoracético (0,99 ml, 13 mmol) dando una solución amarilla. Después de 5 min, se añadió trietilsilano (1,0 ml, 6,4 mmol). La mezcla de reacción era bifásica y se agitó rápidamente. Después de 15 min, la mezcla de reacción se diluyó con 2 ml de DCM y se continuó agitando durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con 3 ml de DMSO, se filtró, y se purificó por RPHPLC, TFA al 10-100% /ACN en H₂O/ACN, y las fracciones que contenían producto reunidas se concentraron a vacío dando ácido (2S,4R)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)-thiazolo[5,4-b] piridin-2-il)fenil)-4-hidroxipirrolidin -2-carboxílico como un sólido blanquecino. EM (IEP) m/z: Calculado: 475,1; Observado: 476,0 (M⁺+1).

Ejemplo 54

Síntesis de ácido (2S,4R)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)pirrolidin-2-carboxílico sal de ácido trifluoracético



Etapas 1

Una suspensión de fosfato potásico (2,50 g, 11,8 mmol), (Amphos)₂PdCl₂ (0,125 g, 0,177 mmol), 2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridina (2,78 g, 5,89 mmol) y 4-(trifluorometilsulfonilo)-1H-pirrol-1,2(2H,5H)-dicarboxilato de (S)-1-terc-butil 2-metilo (2,21 g, 5,89 mmol, sintetizado de acuerdo con la referencia bibliográfica: Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2007, 2715) en 15 ml de DMF se evacuó con argón, se selló y se calentó hasta 80 °C. Después de 6 h, la reacción se consideró completa, se enfrió y se filtró a través de celite, aclarando con 200 ml de EtOAc. El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, gradiente de EA/hexanos, dio 4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-2H-pirrol-1,2(5H)-dicarboxilato de (2S)-1-terc-butil 2-metilo como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 571,2; Observado: 572,1 (M⁺+1).

Etapas 2

Se combinaron en un matraz 4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-2H-pirrol-1,2(5H)-dicarboxilato de (2S)-1-terc-butil 2-metilo (0,618 g, 1,1 mmol) y paladio al 10 % sobre carbón, 50% de agua (0,58 g) y se trató con nitrógeno y 10 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó rápidamente bajo un globo de H₂ durante 48h. La mezcla de reacción se evacuó con nitrógeno, se filtró, aclarando con DCM y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, 40 g, EA al 0-30%/hexanos dio 4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo [5,4-b]piridin-2-il)fenil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4R)-1-terc-butil 2-metilo como una espuma amarilla. EM (IEP) m/z: Calculado: 573,2; Observado: 573,7 (M⁺+1).

Etapas 3

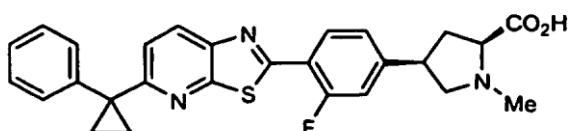
A una solución de 4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)-thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4R)-1-terc-butil 2-metilo (0,100 g, 0,17 mmol) en 2 ml de THF se añadió hidróxido sódico (0,70 ml, 0,70 mmol). La mezcla de reacción amarillo turbia se diluyó con 0,7 ml de agua, y se agitó rápidamente a temperatura ambiente. Después de 6 h, la mezcla de reacción se inactivó con hielo y HCl 5 N hasta ligeramente ácido. La fase acuosa se extrajo con DCM y los extractos reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío dando (2S,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo-[5,4-b]piridin-2-il)fenil)pirrolidin-2-carboxílico ácido como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 559,2; Observado: 559,7 (M⁺+1).

Etapa 4

A una suspensión de ácido (2S,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)pirrolidin-2-carboxílico (0,091 g, 0,16 mmol) en 2 ml de DCM se añadió ácido trifluoracético (0,13 ml, 1,6 mmol) dando una solución amarilla. Tras completarse, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el material se trituró con MTBE dando ácido (2S,4R)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)pirrolidin-2-carboxílico, sal de ácido trifluoracético. EM (IEP) m/z: Calculado: 459,1; Observado: 459,8 ($M^+ + 1$). RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,22 - 8,36 (m, 2 H), 7,57 (d, $J=13,1$ Hz, 1 H), 7,27 - 7,49 (m, 8 H), 7,05 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 4,42 (dd, $J=10,0$, 7,6 Hz, 1 H), 3,59 - 3,81 (m, 2 H), 3,24 - 3,34 (m, 1 H), 2,72 - 2,85 (m, 1 H), 2,06 - 2,22 (m, 1 H), 1,62 - 1,74 (m, 2 H), 1,34 - 1,45 (m, 2 H)

10 **Ejemplo 55**

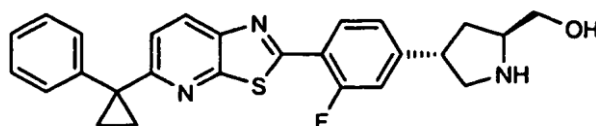
Síntesis de ácido (2S,4R)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-1-metilpirrolidin-2-carboxílico, sal de ácido trifluoracético



A una suspensión de ácido (2S,4R)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)pirrolidin-2-carboxílico, sal de ácido trifluoracético (0,048 g, 0,084 mmol) formaldehído (0,050 ml, 0,67 mmol) ácido acético (0,048 ml, 0,84 mmol) en 2 ml de ACN se añadió cianoborohidruro sódico (0,011 g, 0,17 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró, se disolvió en DMSO/TFA y se purificó por RPHPLC, gradiente de ACN/TFA en H_2O /TFA dando ácido (2S,4R)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-1-metilpirrolidin-2-carboxílico, sal de ácido trifluoracético como un sólido. EM (IEP) m/z: Calculado: 473,2; Observado: 474,1 ($M^+ + 1$).

20 **Ejemplo 56**

Síntesis de sal de ácido trifluoracético de ((2S,4S)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)pirrolidin-2-il)metanol

Etapa 1

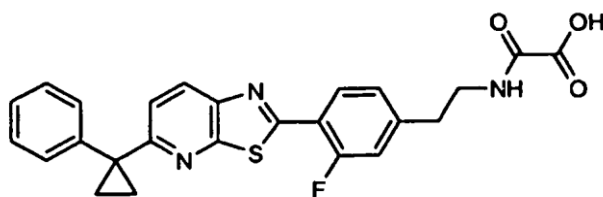
A una solución de hidruro de litio y aluminio, solución 1,0 M en tetrahidrofurano (1,165 ml, 1,165 mmol) en 7 ml de THF a 0 °C se añadió una solución de 4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-1H-pirrol-1,2(2H,5H)-dicarboxilato de (S)-1-terc-butil 2-metilo (0,555 g, 0,971 mmol) gota a gota mediante jeringa, durante 5 min. La mezcla de reacción se volvió de un color púrpura intenso. El baño se retiró y, después de 30 min, la mezcla de reacción se volvió a enfriar, y se trató con hielo cuidadosamente. Se añadieron 6 ml de HCl ac 1N y la fase acuosa se extrajo con DCM. Se secaron los orgánicos reunidos sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, gradiente de EA al 0-100%/hexanos dio 4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (2S,4S)-terc-butilo. EM (IEP) m/z: Calculado: 545,2; Observado: 546,1 ($M^+ + 1$).

Etapa 2

Se añadió 4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (2S,4S)-terc-butilo (0,084 g, 0,154 mmol) en 2 ml de DCM se añadió ácido trifluoracético (0,200 ml) Después de 3 d, la mezcla de reacción se concentró, se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por RPHPLC, gradiente, ACN al 10-100% /TFA en H_2O /TFA. Las fracciones que contenían producto se concentraron a vacío dando ((2S,4S)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)pirrolidin-2-il)metanol. EM (IEP) m/z: Calculado: 445,2; Observado: 445,8 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 57

Síntesis de ácido ((2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etil)amino)(oxo)acético



Etapla 1

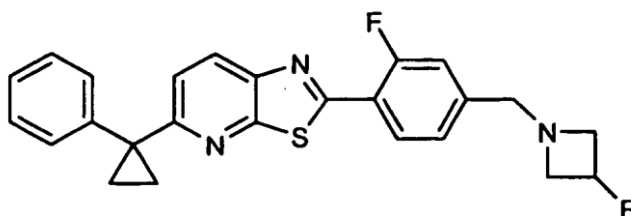
Se disolvió 2-(3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-etanamina (112 mg, 0,29 mmol) en tolueno (2,9 ml) antes de añadir oxalato de dietilo (0,39 ml, 2,88 mmol) y se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con 75 ml de DCM, se añadió a un embudo de separación, se repartió con bicarbonato sódico (saturado, acuoso), se lavó con bicarbonato sódico (saturado, acuoso), se separó, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró mediante evaporador rotatorio dando 2-(2-(3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etilamino)-2-oxoacetato de etilo después de cromatografía ultrarrápida. EM (IEP) m/z: Calculado: 489,2; Observado: 490,4 ($M^+ + H$).

Etapla 2

Se disolvió 2-(2-(3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etilamino)-2-oxoacetato de etilo (100 mg, 0,20 mmol) en etanol (2,0 ml) antes de añadir hidróxido potásico triturado (23 mg, 0,41 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, se suspendió en agua, se acidificó con HCl 2 N, se filtró y se lavó con agua. El compuesto del epígrafe se obtuvo después de purificación por CL preparativa. EM (IEP) m/z: Calculado: 461,1; Observado: 462,0 ($M^+ + H$).

Ejemplo 58

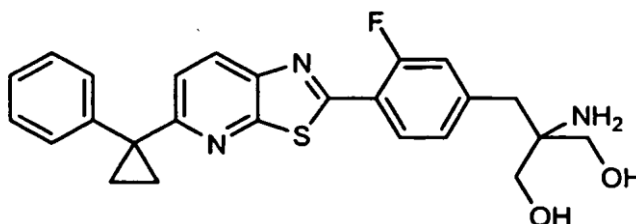
Síntesis de 2-(2-fluoro-4-((3-fluoroazetidín-1-il)metil)-fenil)-5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridina



A una suspensión de 1-((3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)azetidín-3-ol (0,100 g, 0,2 mmol) en 1 ml de DCM bajo nitrógeno a 0 °C se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,05 ml, 0,3 mmol). Tras consumirse el material de partida, la reacción se inactivó con hielo y 1 N NaOH. La mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM. La fase acuosa se extrajo con DCM 3, y los orgánicos turbios reunidos se trataron con una pequeña cantidad de MeOH dando una solución, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró a vacío. La purificación por RPHPLC, gradiente, TFA/ACN en TFA/H₂O proporcionó material que se recogió en DCM y se lavó con. NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío dando 2-(2-fluoro-4-((3-fluoroazetidín-1-il)metil)-fenil)-5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridina como un sólido. EM (IEP) m/z: Calculado: 433,1; Observado: 434,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 59

Síntesis de 2-amino-2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)encil)propano-1,3-diol



Etapla 1

En un frasco sellable, se añadió terc-butóxido sódico (0,120 g, 1,25 mmol) a una mezcla de éster dietílico del ácido acetamidomalónico (0,272 g, 1,25 mmol) en THF (10,00 ml)/DMF (2,00 ml). La reacción se calentó hasta 80 °C durante 20 min., se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadió lentamente gota a gota una solución de 2-(4-(bromometil)-2-fluorofenil)-5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridina (0,500 g, 1,14 mmol) en THF 4 ml. La mezcla resultante se calentó hasta reflujo (90 °C) durante 1,5 h, y el color cambió de naranja a amarillo. La reacción se enfrió, se vertió sobre hielo agua y se trató con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, columna de 40 g, EtOAc 10-30 % /hexanos, seguido por 30-50 % (Et₃N 3% en EtOAc)/hexanos proporcionó 2-acetamido-2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)malonato de dietilo. EM (IEP) m/z: Calculado: 575,2; Observado: 576,1 (M⁺+1).

Etapa 2

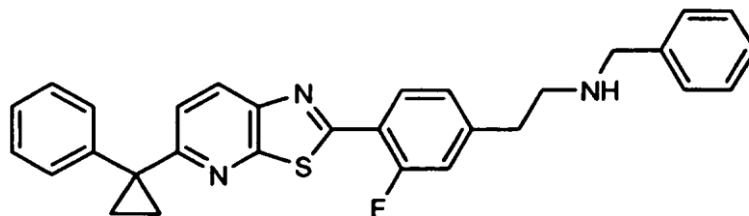
Una solución de CaCl₂ (0,159 g, 1,43 mmol) en 1,00 ml de se añadió agua a una solución de 2-acetamido-2-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)malonato de dietilo (0,330 g, 0,573 mmol) en THF (10,00 ml) y etanol (10,00 ml). La reacción se enfrió hasta 0 °C en baño de hielo antes de la adición de borohidruro sódico (0,108 g, 2,87 mmol) y la solución se volvió una mezcla amarilla. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió DCM (5 ml) y más borohidruro sódico (0,108 g, 2,87 mmol). Después de 18 h, la reacción se vertió sobre DCM/HCl 1 N, y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, columna de 40 g, 0-15 % MeOH/ DCM dando N-(2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)- 1,3-dihidroxiopropan-2-il)acetamida. EM (IEP) m/z: Calculado: 491,2; Observado: 492,1 (M⁺+1).

Etapa 3

En un tubo sellable se calentó hasta 120 °C una suspensión de N-(3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-1-hidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il)acetamida (0,14 g, 0,28 mmol) en ácido clorhídrico, 5 N (5,00 ml, 165 mmol). La mezcla de reacción heterogénea viró a verde claro después de 2 horas de calentamiento. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de una frita de vidrio y el sólido se aclaró con agua, EtOH y CHCl₃. El filtrado de EtOH y CHCl₃ se reunió y se concentró, y este se combinó con el sólido aislado y el material se purificó por columna SFC (Sepapak 2 (250x21 mm, 5 micrómetros) usando metanol al 50% con DEA al 0,2% como aditivo en CO₂ supercrítico con un caudal de 60 ml/min) dando 2-amino-2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)propano-1,3-diol. EM (IEP) m/z: Calculado: 449,2; Observado: 450,0 (M⁺+1). También se aisló (rac)-2-amino-3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propan-1-ol. EM (IEP) m/z: Calculado: 419,2; Observado: 420,1 (M⁺+1).

Ejemplo 60

Síntesis de N-bencil-2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanamina



Etapa 1

A cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (1,0 g, 2,93 mmol) se añadió THF (26 mL) antes de enfriar hasta 0 °C; se añadió entonces butil litio (2,5 M en hexanos, 1,28 ml, 3,20 mmol) y se agitó durante 15 min antes de añadir 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (1,00 g, 2,67 mmol) en THF (26 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h dando 2-(2-fluoro-4-(2-metoxivinil)fenil)-5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridina después de cromatografía ultrarrápida. EM (IEP) m/z: Calculado: 402,1; Observado: 403,1 (M⁺+H).

Etapa 2

Se disolvió 2-(2-fluoro-4-(2-metoxivinil)fenil)-5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridina (570 mg, 1,42 mmol) en 1,4-dioxano (14 ml) antes de añadir ácido clorhídrico concentrado (1,18 ml, 14,16 mmol) y se agitó a 65 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de DCM, se añadió a un embudo de separación, se repartió con NaOH 1 N (acuoso), se lavó con bicarbonato sódico (saturado, acuoso), se separó, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró mediante evaporador rotatorio dando 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)acetaldehído después de cromatografía ultrarrápida. EM (IEP) m/z: Calculado: 388,1; Observado: 389,0

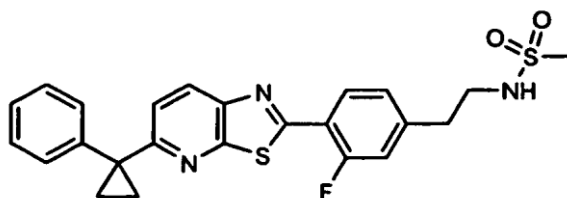
(M⁺+H).

Etapas 3

Se disolvió 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)acetaldehído (44 mg, 0,113 mmol) en cloroformo (1,1 ml) antes de que se agitara a temperatura ambiente con bencilamina (62 µl, 0,57 mmol) y PTSA (1 mg) durante 16 h. Se añadieron entonces metanol (1,1 ml) y cianoborohidruro sódico (7,1 mg, 0,113 mmol) y se dejó agitar en la mezcla de reacción durante 3 d. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se añadió a un embudo de separación, se repartió con bicarbonato sódico (saturado, acuoso), se lavó con bicarbonato sódico (saturado, acuoso), se separó, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró mediante evaporador rotatorio dando el compuesto del epígrafe después de cromatografía ultrarrápida. EM (IEP) m/z: Calculado: 479,2; Observado: 480,1 (M⁺+H).

Ejemplo 61

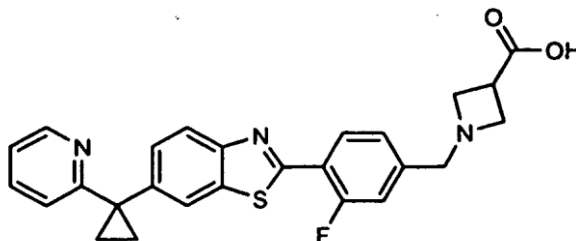
Síntesis de N-(2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etil)metanosulfonamida



Se disolvió 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanamina (100 mg, 0,257 mmol) en diclorometano (2,6 ml) y piridina (0,208 ml, 2,57 mmol) antes de añadir cloruro de metanosulfonilo (30 µl, 0,385 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de DCM, se añadió a un embudo de separación, se repartió con 1 N HCl (acuoso), se lavó con 1 N HCl (acuoso), se separó, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró mediante evaporador rotatorio dando el compuesto del epígrafe después de purificación por CL preparativa. EM (IEP) m/z: Calculado: 467,1; Observado: 468,1 (M⁺+H).

Ejemplo 62

Síntesis de ácido 1-((3-fluoro-4-(6-(1-(piridin-2-il)ciclopropilo)benzo[d]tiазol-2-il)fenil)-metil)azetidín-3-carboxílico



Etapas 1

Se mezclaron trietilamina (0,32 ml, 2,28 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano) dicloropaldio(II) (0,051 g, 0,076 mmol) y 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-6-bromobenzo[d]tiазol (0,75 g, 1,90 mmol) en DMF:THF:MeOH (2:7:2, 11 ml de volumen total) en un tubo de presión de paredes gruesas. El tubo se colocó bajo una atmósfera de CO (20 psi) y luego se calentó hasta 95 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta ta y se añadió EtOAc (5 ml). La suspensión se filtró y el sólido recogido se lavó con EtOAc. El sólido obtenido se repartió entonces entre DCM y agua, se separaron las fases, y la fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)benzo[d]tiазol-6-carboxilato de metilo como un sólido blanco.

Etapas 2

Se agitaron hidróxido de litio (1M en H₂O, 0,80 ml, 0,80 mmol) y 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)benzo[d] tiазol-6-carboxilato de metilo (0,25 g, 0,67 mmol) en THF (5 ml) durante 3 d. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío, el aceite resultante se disolvió en una cantidad mínima de agua, y la solución se acidificó con HCl 5 N (ac). La suspensión resultante se filtró y el sólido recogido se secó dando ácido 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil) benzo[d]tiазol-6-carboxílico un sólido blanquecino. EM (IEP) m/z: Calculado: 359,1; Observado: 360,4 (M⁺+1).

Etapas 3

Se añadió HBTU (0,80 g, 2,11 mmol) a una solución de di-isopropiletilamina (0,61 ml, 3,52 mmol), clorhidrato de

N,O-dimetilhidroxilamina (0,21 g, 2,11 mmol), y ácido 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)benzo[d]tiazol-6-carboxílico (0,51 g, 1,41 mmol) en DMF (7 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos reunidos se secaron (MgSO_4), se concentró bajo vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-N-metoxi-N-metilbenzo[d]tiazol-6-carboxamida como un aceite. EM (IEP) m/z: Calculado: 402,1; Observado: 403,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Etapa 4

Se añadió cloruro de 2-piridilmagnesio (3,92 ml, 2,84 mmol, solución en THF) a una solución de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-N-metoxi-N-metilbenzo[d]tiazol-6-carboxamida (0,52 g, 1,29 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se añadió NH_4Cl saturado (ac) y la mezcla se extrajo con DCM tres veces. Los extractos reunidos se secaron (MgSO_4) y se concentró bajo vacío dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)benzo[d]tiazol-6-il(piridin-2-il)metanona como un sólido amarillo. EM (IEP) m/z: Calculado: 420,1; Observado: 421,0 ($\text{M}^+ + 1$).

Etapa 4

Se añadió n-butil litio (2,5 M en hexanos, 1,80 ml, 4,50 mmol) a una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,78 g, 5,00 mmol) en THF (10 ml) a -78°C y la mezcla se calentó hasta 0°C durante 30 min. La suspensión (1 ml, aproximadamente 3 equiv de reactivo de Wittig) se añadió a una suspensión de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-benzo[d]tiazol-6-il(piridin-2-il)metanona (0,09 g, 0,21 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla se agitó durante 16 h a TA. El disolvente se eliminó bajo vacío y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-6-(1-(piridin-2-il)vinil)benzo[d]tiazol como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 418,1; Observado: 419,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Etapa 5

Se añadió t-butoxido potásico (36 mg, 0,32 mmol) a una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (440 mg, 0,48 mmol) en DMSO para preparar una solución 1M de iluro. Esta mezcla de reacción se agitó durante 10 min a TA, luego se añadió una porción de la misma (0,64 ml, 0,64 mmol) a una solución de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-6-(1-(piridin-2-il)vinil)-benzo[d]tiazol (134 mg, 0,32 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con agua varias veces, luego se secó sobre MgSO_4 . Después de concentrar bajo vacío, el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice dando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-6-(1-(piridin-2-il)-ciclopropilo)benzo[d]tiazol. EM (IEP) m/z: Calculado: 432,1; Observado: 433,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Etapa 6

Se agitó 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-6-(1-(piridin-2-il)ciclopropilo)benzo[d]tiazol (38 mg, 0,088 mmol) en THF (1 ml) y 5 N HCl (ac., 0,2 ml) a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta, se neutralizó con NaHCO_3 saturado y se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4) y se concentró dando 3-fluoro-4-(6-(1-(piridin-2-il)ciclopropilo)benzo[d]tiazol-2-il)benzaldehído como un sólido amarillo. EM (IEP) m/z: Calculado: 374,1; Observado: 375,0 ($\text{M}^+ + 1$).

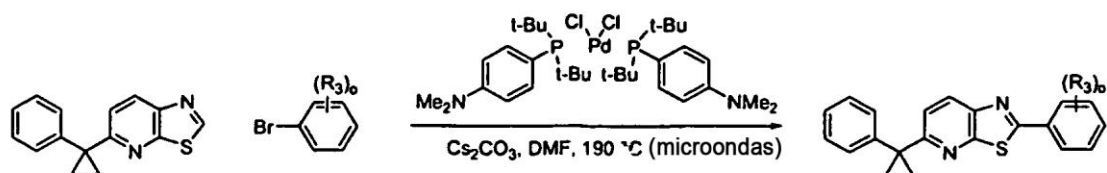
Etapa 7

Se preparó 1-((3-fluoro-4-(6-(1-(piridin-2-il)ciclopropilo)benzo[d]tiazol-2-il)fenil)-metil)azetidin-3-carboxilato de metilo preparó de acuerdo con el procedimiento general para la aminación reductora de aldehídos. Sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 473,2; Observado: 474,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Etapa 8

1-((3-Fluoro-4-(6-(1-(piridin-2-il)ciclopropilo)benzo[d]tiazol-2-il)fenil)-metil)-azetidin-3-carboxílico ácido se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la hidrólisis de ésteres salvo que como base se usó hidróxido de litio. Sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 459,1; Observado: 460,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Referencia T

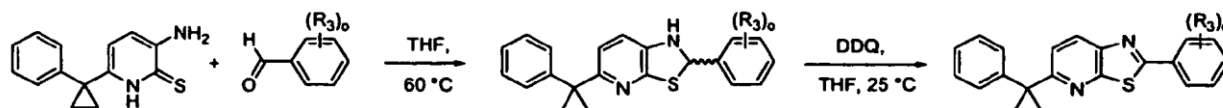


Procedimiento general para la 2-arilación de azabenzotiazol:

Una mezcla de 5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridina (1 mmol), bromuro de arilo (1,2-2,2 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{AmPhos})_2$ (0,05 mmol) y carbonato de cesio (3,0 mmol) en un vial de microondas se recogió en DMF (10 ml). La suspensión resultante se roció con argón, se selló el tubo y la mezcla de reacción se calentó a 190 °C durante 0,5-1,5 h. La mezcla de reacción se repartió entonces entre EtOAc (100 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó y se lavó secuencialmente con agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice o HPLC proporcionó el producto deseado.

Referencia U

Condensación oxidativa de 3-aminopiridin-2-tiona con arilaldehídos

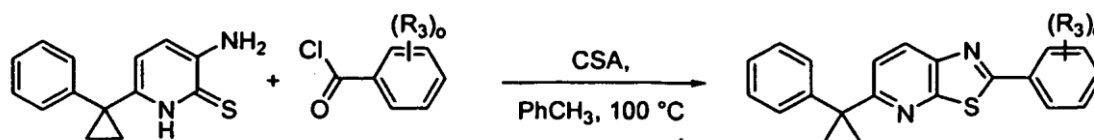


10 Procedimiento general para la condensación oxidativa de 3-aminopiridin-2-tiona con arilaldehídos:

Una mezcla de 3-amino-6-(1-fenilciclopropil)piridin-2(1H)-tione (1 mmol) y arilaldehído (0,95-1 mmol) en THF (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadió entonces DDQ (1,05 mmol), y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 10 min. La solución de reacción se repartió entonces entre EtOAc (100 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (40 ml). La fase orgánica se separó y se lavó secuencialmente con NaHCO_3 acuoso saturado (40 ml) y salmuera (40 ml), luego se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el producto deseado.

Referencia V

Condensación de 3-aminopiridin-2-tiona con cloruros de aril ácido

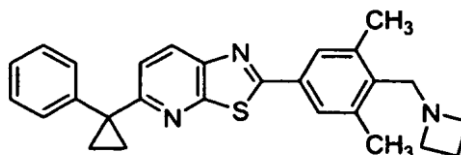


20 Procedimiento general para la condensación de 3-aminopiridin-2-tiona con cloruros de aril ácido:

Se añadió cloruro de aril ácido (1 mmol) a una suspensión de 3-amino-6-(1-fenilciclopropil)piridin-2(1H)-tione (1 mmol) en PhCH_3 (10 ml), y la mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 10 min. Se añadió entonces ácido ($\pm$)-10-canfosulfónico (0,1-0,5 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 4 h. La solución de reacción se enfrió entonces hasta 25 °C y se concentró sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el producto deseado.

Ejemplo 63

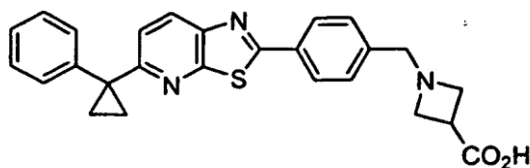
Síntesis de 2-(4-(azetidin-1-ilmetil)-3,5-dimetilfenil)-5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridina



La reacción de 2,6-dimetil-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (29,3 mg, 76 μmol) y azetidina (18 μl , 267 μmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para aminación reductora dio 2-(4-(azetidin-1-ilmetil)-3,5-dimetilfenil)-5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridina como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 425,2; Observado: 426,1 ($\text{M}^+ + 1$). 3-(Azetidin-1-il)-N-(2,6-dimetil-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)encil)propan-1-amina También se obtuvo a partir de esta reacción como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 482,3; Observado: 483,2 ($\text{M}^+ + 1$).

35 Ejemplo 64

Síntesis de ácido 1-(4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)encil)azetidin-3-carboxílico



Etapa 1

La reacción de 3-amino-6-(1-fenilciclopropil)piridin-2(1H)-tione (55,6 mg, 229 μmol) y 4-formilbenzonitrilo (29 mg, 218 μmol) de acuerdo con la Referencia U y el procedimiento general para condensación oxidativa 3-aminopiridin-2-tione con arilaldehídos dio 4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzonitrilo como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 353,1; Observado: 354,1 ($M^+ + 1$).

Etapa 2

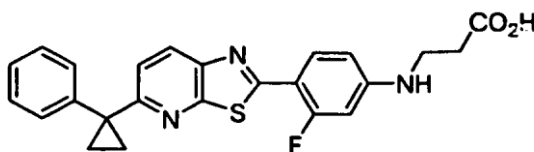
Se añadió DIBAL-H (1,0M en hexanos) (185 μl , 0,185 mmol) a una solución de 4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzonitrilo (59,6 mg, 0,169 mmol) en DCM (2,7 ml) a 25 °C, y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 45 min. Se añadió solución acuosa saturada de tartrato Na/K (3,0 ml), y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 15 min, luego se repartió entre DCM (40 ml) y solución acuosa saturada de tartrato Na/K (10 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, EtOAc al 0-100%/Hexanos) proporcionó 4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il) benzaldehído como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 356,1; Observado: 357,1 ($M^+ + 1$).

Etapa 3

La reacción de 4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (38,9 mg, 0,109 mmol) y ácido azetidín-3-carboxílico (55 mg, 0,546 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para aminación reductora dio ácido 1-(4-(5-(1-fenilciclopropil)-thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)encil)azetidín-3-carboxílico como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 441,2; Observado: 442,1 ($M^+ + 1$). También se obtuvo (4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metanol a partir de esta reacción como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 358,1; Observado: 359,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 65

Síntesis de ácido 3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenilamino)propanoico



Etapa 1

La reacción de 3-amino-6-(1-fenilciclopropil)piridin-2(1H)-tione (50,0 mg, 206 μmol) y 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (44,0 mg, 217 μmol) de acuerdo con la Referencia U y el procedimiento general para condensación oxidativa de 3-aminopiridin-2-tione con arilo aldehídos dio 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridina como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 424,0; Observado: 424,9 ($M^+ + 1$).

Etapa 2

Una mezcla de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridina (76,8 mg, 0,181 mmol), clorhidrato de 3-aminopropanoato de *tert*-butilo (43 mg, 0,235 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4,1 mg, 4,5 μmol), Xantphos (10 mg, 18 μmol) y *tert*-butoxido sódico (45 mg, 0,469 mmol) en tolueno (1,9 ml) se calentó bajo argón a 80 °C durante 18 h, luego a 130 °C (microondas) durante 30 min, luego a 150 °C (microondas) durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta 25 °C y se concentró sobre gel de sílice. La purificación cromatográfica (gel de sílice, EtOAc al 0-50%/hexanos) proporcionó 3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenilamino)-propanoato de *tert*-butilo como un sólido amarillo. EM (IEP) m/z: Calculado: 489,2; Observado: 490,1 ($M^+ + 1$).

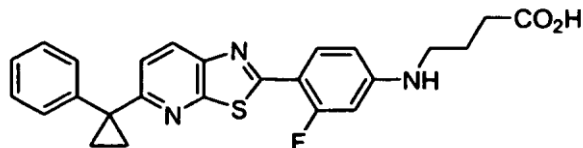
Etapa 3

Se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (360 μl , 4,67 mmol) a una solución de 3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenilamino)propanoato de *tert*-butilo (46,5 mg, 0,095 mmol) en DCM (2,0 ml) a

25 °C, y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 19 h. La solución de reacción se concentró entonces a vacío, y el residuo se recogió en DMSO (2,0 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (CH₃CN 10-100%/agua + TFA al 0,1%) proporcionando ácido 3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenilamino)propanoico como un sólido amarillo. EM (IEP) m/z: Calculado: 433,1; Observado: 434,0 (M⁺+1).

5 Ejemplo 66

Síntesis de ácido 4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenilamino)butanoico



Etapa 1

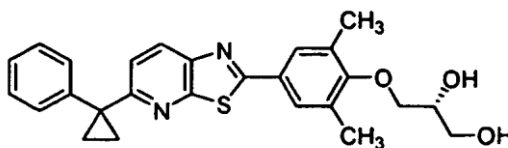
10 La reacción de 3-amino-6-(1-fenilciclopropil)piridin-2(1H)-tione (27,3 mg, 113 μmol) y cloruro de 2,4-difluorobenzoilo (13,8 μl, 113 μmol) de acuerdo con la Referencia V y el procedimiento general para la condensación de 3-aminopiridin-2-tione con cloruros de aril ácido dio 2-(2,4-difluorofenil)-5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridina como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 364,1; Observado: 365,0 (M⁺+1).

Etapa 2

15 Se añadió hidruro sódico (60% p/p en aceite mineral) (3,7 mg, 93 μmol) a una mezcla de 2-(2,4-difluorofenil)-5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridina (28,2 mg, 77 μmol) y pirrolidin-2-ona (5,9 μl, 77 μmol) en DMF (0,8 ml) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 30 min, luego se calentó a 40 °C durante 15 h. Se añadieron entonces más pirrolidin-2-ona (5,9 μl, 77 μmol) e hidruro sódico (60% p/p en aceite mineral) (3,7 mg, 93 μmol), y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta 25 °C y se repartió entre EtOAc (70 ml) y cloruro amónico acuoso saturado (30 ml). La fase orgánica se separó y se lavó secuencialmente
20 con agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, EtOAc 0-100%-Hexanos) proporcionó ácido 4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenilamino)butanoico como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 447,1; Observado: 448,2 (M⁺+1).

Ejemplo 67

25 Síntesis de (R)-3-(2,6-dimetil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenoxi)propano-1,2-diol



Etapa 1

30 Se añadieron secuencialmente 2-metil-2-butenol (3,31 ml, 31,2 mmol) y clorito sódico (282 mg, 3,12 mmol) a una mezcla de 4-(benciloxi)-3,5-dimetilbenzaldehído (455 μl, 2,081 mmol) y dihidrógenofosfato potásico (425 mg, 3,12 mmol) en agua/t-BuOH 1:1 (8,0 ml), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 4 h. Se añadieron seguidamente más dihidrógenofosfato potásico (991 mg, 7,28 mmol) y clorito sódico (659 mg, 7,28 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15 h. A continuación, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (120 ml) y HCl ac 0,02N (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, EtOAc al 0-100%/Hexanos) dio 4-(benciloxi)-3,5-dimetilbenzoico ácido como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 256,1; Observado: 257,2 (M⁺+1).

Etapa 2

40 Una mezcla de 4-(benciloxi)-3,5-dimetilbenzoico ácido (238,0 mg, 929 μmol) y cloruro de tionilo (2,5 ml, 34,25 mmol) se calentó a 70 °C durante 1 h y luego se concentró a vacío. Se añadió al residuo 3-amino-6-(1-fenilciclopropil)piridin-2(1H)-tione (225 mg, 0,929 mmol) y la mezcla resultante se calentó en tolueno (9,0 ml) a 100 °C durante 10 min. A continuación, se añadió ácido (±)-10-canfosulfónico (194 mg, 836 μmol), y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 30 min. La solución de reacción se enfrió entonces hasta 25 °C y se concentró sobre gel de sílice. La purificación cromatográfica (gel de sílice, etilo éter al 0-40%/hexanos) proporcionó 2-(4-(benciloxi)-3,5-dimetilfenil)-5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridina como un sólido blanco. EM (IEP) m/z:

Calculado: 462,2; Observado: 463,2 ($M^+ + 1$).

Etapa 3

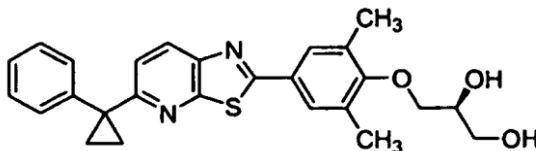
Se añadió tribromuro de boro (1,0M en DCM; 963 μ l, 0,963 mmol) a una solución de 2-(4-(benciloxi)-3,5-dimetilfenil)-5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridina (247,4 mg, 0,535 mmol) en DCM (24,0 ml) a -78°C , y la solución resultante se agitó a -78°C durante 5 min. Se inactivó entonces el exceso de BBr_3 mediante la adición de agua (50 ml), y la mezcla resultante se diluyó con DCM (100 ml) y se dejó calentar hasta 25°C . La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, éter etílico al 0-100%/hexanos) proporcionó 2,6-dimetil-4-(5-(1-fenil-ciclopropil)tiazolo [5,4-b]piridin-2-il)fenol como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 372,1; Observado: 373,2 ($M^+ + 1$).

Etapa 4

Una mezcla de 2,6-dimetil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenol (35,1 mg, 94 μ mol) y fluoruro de cesio (0,72 mg, 4,7 μ mol) en DMF anhidro (0,5 ml) se agitó a 25°C durante 1 h. Se añadió entonces (R)-(+)-glicidol (98% de ee) (6,6 μ l, 99 μ mol), y la mezcla resultante se calentó bajo argón a 80°C durante 2d. Se añadió entonces más (R)-(+)-glicidol (6,56 μ l, 98,9 μ mol), y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió seguidamente hasta 25°C , se filtró a través de Celite, se diluyó con DMSO (1,5 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (CH_3CN 10-100%/agua + TFA al 0,1%) proporcionando (R)-3-(2,6-dimetil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo [5,4-b]piridin-2-il)fenoxi)propano-1,2-diol como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 446,2; Observado: 447,0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 68

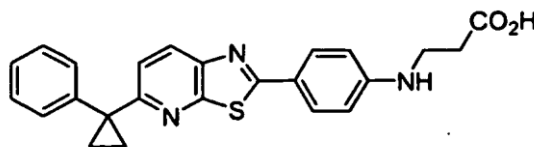
Síntesis de (S)-3-(2,6-dimetil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenoxi)propano-1,2-diol



Una mezcla de 2,6-dimetil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenol (36,7 mg, 99 μ mol) y fluoruro de cesio (1,5 mg, 9,9 μ mol) en DMF anhidro (0,5 ml) se agitó a 25°C durante 1 h. Se añadió entonces (S)-(-)-glicidol (14 μ l, 207 μ mol) y la mezcla resultante se calentó bajo argón a 80°C durante 7d. La mezcla de reacción se enfrió seguidamente hasta 25°C , se filtró a través de Celite, se diluyó con DMSO (1,5 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (10-100% CH_3CN /agua + TFA al 0,1%) proporcionando (S)-3-(2,6-dimetil-4-(5-(1-fenilciclopropil)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il) fenoxi)-propano-1,2-diol como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 446,2; Observado: 447,2 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 69

Síntesis de ácido 3-(4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenilamino)-propanoico



Etapa 1

La reacción de 3-amino-6-(1-fenilciclopropil)piridin-2(1H)-tione (503,8 mg, 2,079 mmol) y cloruro de 4-yodobenzoilo (554 mg, 2,079 mmol) de acuerdo con la Referencia V y el procedimiento general para la condensación de 3-aminopiridin-2-tione con cloruros de aril ácido dio 2-(4-iodofenil)-5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridina como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 454,0; Observado: 454,9 ($M^+ + 1$).

Etapa 2

Se añadió terc-butoxido sódico (21 mg, 0,213 mmol) a una mezcla de 2-(4-yodofenil)-5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridina (40,4 mg, 0,089 mmol), clorhidrato de 3-aminopropanoato de terc-butilo (19 mg, 0,107 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,0 mg, 2,2 μ mol) y Xantphos (5,1 mg, 8,9 μ mol) en tolueno (1,0 ml), y la mezcla resultante se calentó bajo argón a 80°C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta 25°C y se concentró sobre gel de sílice. La purificación cromatográfica (gel de sílice, EtOAc al 0-50%/hexanos) proporcionó 3-(4-(5-(1-fenilciclopropil)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenilamino)propanoato de terc-butilo como un aceite amarillo. EM (IEP) m/z: Calculado:

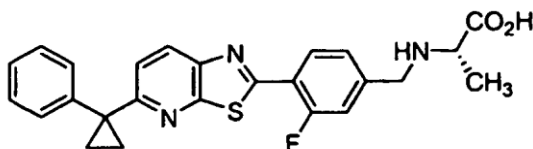
471,2; Observado: 472,1 ($M^+ + 1$).

Etapas 3

Se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (217 μ l, 2,82 mmol) a una solución de 3-(4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenilamino)propanoato de *tert*-butilo (26,6 mg, 56 μ mol) en DCM (1,0 ml) a 25 °C, y la solución
5 resultante se agitó a 25 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío, y el residuo se recogió en DMSO (2,0 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (CH_3CN al 10-100% /agua+ TFA al 0,1%) proporcionando ácido 3-(4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenilamino)propanoico como un sólido amarillo. EM (IEP) m/z : Calculado: 415,1; Observado: 416,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 70

10 **Síntesis de ácido (S)-2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzilamino)propanoico**



Etapas 1

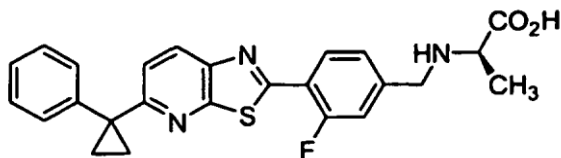
La reacción de 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (105,5 mg, 0,282 mmol) y clorhidrato de éster *tert*-butilico de L-alanina (51,2 mg, 0,282 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el
15 procedimiento general para aminación reductora dio 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzilamino)propanoato de (S)-*tert*-butilo como un sólido amarillo-naranja. EM (IEP) m/z : Calculado: 503,2; Observado: 503,8 ($M^+ + 1$).

Etapas 2

Se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml, 12,98 mmol) a una solución de 2-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metilamino)propanoato de (S)-*tert*-butilo (140,6 mg, 0,279 mmol) en DCM (2,1 ml) a 25 °C, y la
20 mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío y el residuo marrón se recogió en DMSO (2,0 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (CH_3CN al 10-100%/agua + TFA al 0,1%) proporcionando ácido (S)-2-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metilamino)propanoico como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z : Calculado: 447,1; Observado: 448,2 ($M^+ + 1$).

25 **Ejemplo 71**

Síntesis de ácido (R)-2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzilamino)propanoico

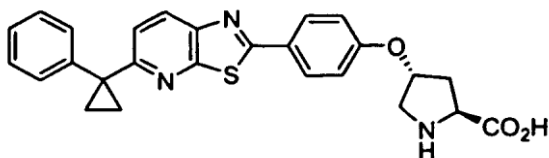


Etapas 1

La reacción de 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (101,1 mg, 0,270 mmol) y clorhidrato de éster *tert*-butilico de D-alanina (49,1 mg, 0,270 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el
30 procedimiento general para aminación reductora dio 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzilamino)propanoato de (R)-*tert*-butilo como un sólido amarillo-naranja. EM (IEP) m/z : Calculado: 503,2; Observado: 503,8 ($M^+ + 1$).

Etapas 2

Se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml, 12,98 mmol) a una solución de 2-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metilamino)propanoato de (R)-*tert*-butilo (135,0 mg, 0,268 mmol) en DCM (2,0 ml) a 25 °C, y la
35 mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución de reacción se concentró entonces a vacío, y el residuo marrón se recogió en DMSO (2,0 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (10-100% CH_3CN /agua + TFA al 0,1%) proporcionando ácido (R)-2-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metilamino)propanoico
40 como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z : Calculado: 447,1; Observado: 448,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 72**Síntesis de ácido (2*S*,4*R*)-4-(4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenoxi)pirrolidin-2-carboxílico****Etapas 1**

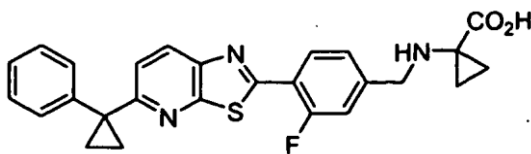
- 5 La reacción de 3-amino-6-(1-fenilciclopropil)piridin-2(1H)-tione (52,6 mg, 0,217 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (22 µl, 0,206 mmol) de acuerdo con la Referencia V y el procedimiento general para la condensación de 3-aminopiridin-2-tione con cloruros de aril ácido dio 2-(4-fluorofenil)-5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-*b*]piridina como un sólido blanco. EM (IEP) *m/z*: Calculado: 346,1; Observado: 347,1 ($M^+ + 1$).

Etapas 2

- 10 Una solución de ácido (2*S*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (162,1 mg, 0,701 mmol) en DMF (4,0 ml) se añadió lentamente a una suspensión de hidruro sódico (60% p/p en aceite mineral) (58 mg, 1,45 mmol) en DMF (4,0 ml), y la mezcla resultante se calentó a 95 °C durante 5 min. Se añadió entonces 2-(4-fluorofenil)-5-(1-fenilciclopropil)-thiazolo[5,4-*b*]piridina (75,3 mg, 0,217 mmol), y la solución resultante se calentó a 95 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió seguidamente hasta 25 °C y se diluyó con EtOAc (5 ml). El
- 15 exceso de NaH se inactivó con agua (5 ml), y la mezcla resultante se diluyó con HCl 0,1N ac. (40 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos reunidos se lavaron secuencialmente con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío proporcionando ácido (2*S*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo [5,4-*b*]piridin-2-il)fenoxi)pirrolidin-2-carboxílico como un sólido amarillo. EM (IEP) *m/z*: Calculado: 557,2; Observado: 557,8 ($M^+ + 1$).

Etapas 3

- Se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,5 ml, 6,49 mmol) a una solución de ácido (2*S*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenoxi)pirrolidin-2-carboxílico (130,0 mg, 0,233 mmol) en DCM (4,5 ml) y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío, y el residuo se recogió en DMSO (2,0 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (CH₃CN al 10-100% /H₂O + TFA al 0,1%) proporcionando ácido (2*S*,4*R*)-4-(4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il) fenoxi)pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco. EM (IEP) *m/z*: Calculado: 457,1; Observado: 458,1 ($M^+ + 1$).
- 25

Ejemplo 73**Síntesis de ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)bencilamino) ciclopropano carboxílico**

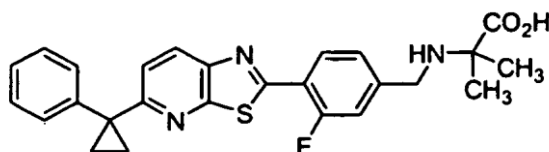
30

Etapas 1

- La reacción de 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)benzaldehído (98,0 mg, 0,262 mmol) y clorhidrato de 1-aminociclopropanocarboxilato de metilo (40 mg, 0,262 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para aminación reductora dio 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)-thiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il) bencilamino)-ciclopropanocarboxilato de metilo como un sólido color castaño. EM (IEP) *m/z*: Calculado: 473,2; Observado: 474,1 ($M^+ + 1$).
- 35

Etapas 2

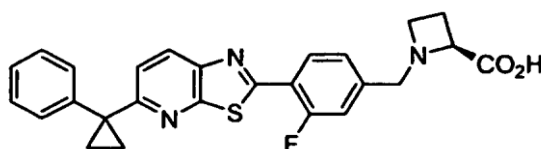
- Se sintetizó a partir de 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenil)metilamino) ciclopropanocarboxilato de metilo (117,2 mg, 0,247 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para la hidrólisis de éster dando ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il) bencilamino)-ciclopropanocarboxílico como un sólido amarillo claro. EM (IEP) *m/z*: Calculado: 459,1; Observado: 460,1 ($M^+ + 1$).
- 40

Ejemplo 74**Síntesis de ácido 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencilamino)-2-metilpropanoico****Etapas 1**

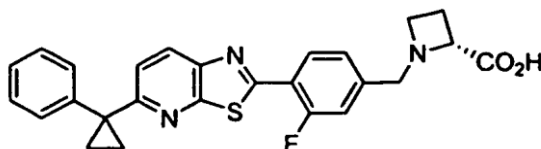
- 5 La reacción de 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (100,3 mg, 0,268 mmol) y 2-amino-2-metilpropanoato de clorhidrato de (41 mg, 0,268 mmol) de acuerdo metilo con la Referencia R y el procedimiento general para aminación reductora dio 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)-thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencilamino)-2-metilpropanoato de metilo como un aceite amarillo-naranja. EM (IEP) m/z: Calculado: 475,2; Observado: 476,1 ($M^+ + 1$).

Etapas 2

Se sintetizó a partir de 2-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metilamino)-2-metilpropanoato de metilo (122,8 mg, 258 μ mol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para la hidrólisis de éster dando ácido 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencilamino)-2-metilpropanoico como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 461,1; Observado: 462,0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 75**Síntesis de ácido (S)-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencil)azetidín-2-carboxílico**

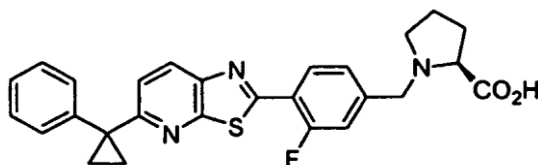
- 20 La reacción de 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (93,3 mg, 0,249 mmol) y ácido L-azetidín-2-carboxílico (76 mg, 0,748 μ mol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para aminación reductora dio ácido (S)-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencil)-azetidín-2-carboxílico como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 459,1; Observado: 460,0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 76**Síntesis de ácido (R)-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencil)azetidín-2-carboxílico**

- 25 La reacción de 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (106,1 mg, 0,283 mmol) y ácido (R)-azetidín-2-carboxílico (86 mg, 0,850 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para aminación reductora dio ácido (R)-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencil)azetidín-2-carboxílico como un sólido marrón. EM (IEP) m/z: Calculado: 459,1; Observado: 460,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 77

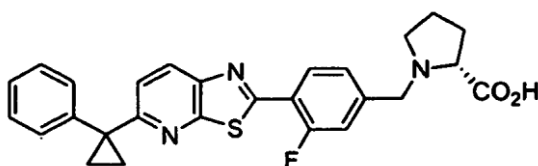
- 30 **Síntesis de ácido (S)-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencil)pirrolidin-2-carboxílico**



- La reacción de 3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (101,1 mg, 0,270 mmol) y L-(-)-prolina (93,3 mg, 0,810 μ mol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para aminación reductora dio ácido (S)-1-(3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)pirrolidin-2-carboxílico como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 473,2; Observado: 474,2 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 78

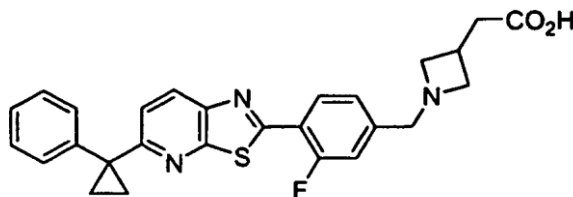
Síntesis de ácido (R)-1-(3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencil)pirrolidin-2-carboxílico



- La reacción de 3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (96,1 mg, 0,257 mmol) y D-(+)-prolina (88,6 mg, 0,770 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para aminación reductora dio ácido (R)-1-(3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)pirrolidin-2-carboxílico como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 473,2; Observado: 474,2 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 79

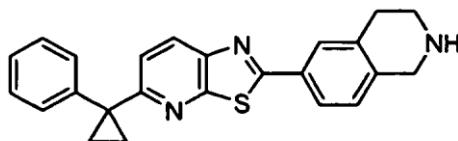
- Síntesis de ácido 2-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencil)azetidin-3-il)acético**



- La reacción de 3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (100,0 mg, 0,267 mmol) y trifluoracetato del ácido 2-(azetidin-3-il)acético (88,1 mg, 0,384 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para aminación reductora dio ácido 2-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)azetidin-3-il)acético como un sólido color castaño. EM (IEP) m/z: Calculado: 473,2; Observado: 474,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 80

Síntesis de 5-(1-phenilciclopropil)-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)thiazolo-[5,4-b]piridina

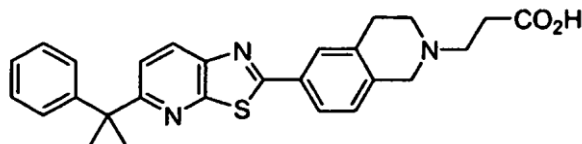


- Se añadió DMF (27,8 μ l, 0,358 mmol) a una solución de ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-6-carboxílico (198,6 mg, 0,716 mmol) y cloruro de oxalilo (66 μ l, 0,757 mmol) en DCM (7,0 ml), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío y se añadió 3-amino-6-(1-phenilciclopropil)piridin-2(1H)-tione (175 mg, 0,720 mmol). La mezcla resultante se recogió en tolueno (7,0 ml) y se agitó a 25 °C durante 5 min y luego a 100 °C durante 1,5 h. Se añadió entonces ácido ($\pm$)-10-canfosulfónico (184 mg, 0,792 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió

seguidamente hasta 25 °C y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH al 0-10%/DCM) proporcionando producto bruto que se recogió en DCM (100 ml) y se lavó secuencialmente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío proporcionando 5-(1-fenilciclopropil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)thiazolo[5,4-b]piridina como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 383,1; Observado: 384,1 (M⁺+1).

Ejemplo 81

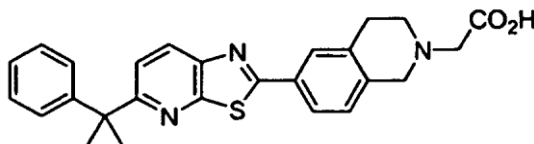
Síntesis de ácido 3-(6-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoico



- 10 Una mezcla de 5-(1-fenilciclopropil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)thiazolo[5,4-b]piridina (28,1 mg, 0,073 mmol), ácido acrílico (7,54 µl, 0,110 mmol), y DIPEA (1,276 µl, 7,33 µmol) en metanol (0,80 ml) se agitó a 63 °C durante 1 d. La suspensión resultante se concentró entonces a vacío y el residuo se recogió en DMSO (2,0 ml) + TFA (50 µl) y se purificó por HPLC de fase inversa (CH₃CN al 10-100%/H₂O + TFA al 0,1%) proporcionando ácido 3-(6-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoico como un sólido amarillo. EM (IEP) m/z: Calculado: 455,2; Observado: 456,1 (M⁺+1).

Ejemplo 82

Síntesis de ácido 2-(6-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)acético



Etapas 1

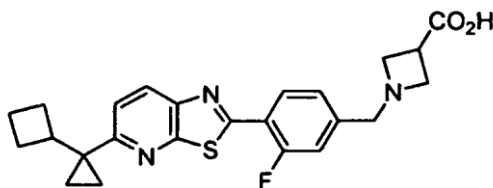
- 20 Una mezcla de 5-(1-fenilciclopropil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)thiazolo[5,4-b]piridina (97 mg, 0,252 mmol), trietilamina (0,053 ml, 0,377 mmol) y 2-bromoacetato de metilo (0,024 ml, 0,254 mmol) en DCM (2,0 ml) se agitó a 25 °C durante 30 min. Se añadió entonces más 2-bromoacetato de metilo (0,024 ml, 0,254 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 30 min. La suspensión resultante se concentró entonces sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía (EtOAc al 0-100%/hexanos) proporcionando 2-(6-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)acetato de metilo como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 455,2; Observado: 456,0 (M⁺+1).

Etapas 2

- 30 La hidrólisis de 2-(6-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)acetato de metilo (96,5 mg, 0,212 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para la hidrólisis de éster dio ácido 2-(6-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)acético como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 441,2; Observado: 442,0 (M⁺+1).

Ejemplo 83

Síntesis de ácido 1-(4-(5-(1-ciclobutilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)azetidina-3-carboxílico



- 35 Etapas 1

Una solución de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(trimetilestannil)-tiazolo[5,4-b]piridina (515,5 mg, 1,076 mmol) y cloruro de ciclobutanocarbonilo (0,147 ml, 1,291 mmol) en tolueno (10,0 ml) se agitó bajo argón a 80 °C durante 22 h. La mezcla de reacción se concentró entonces sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía (EtOAc 0-50% /hexanos) proporcionando 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)(ciclobutil)metanona como un sólido blanquecino. EM (IEP) m/z: Calculado: 398,1; Observado: 398,9 ($M^+ + 1$).

Etapas 2

Se añadió cloruro de trimetilsililmagnesio (solución 1,1M en THF; 1,12 ml, 1,23 mmol) a una solución de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)(ciclobutil)metanona (327,0 mg, 0,821 mmol) en THF (15 ml) a 25 °C, y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 5 min. Se inactivó el exceso de reactivo de Grignard inactivó mediante la adición cuidadosa de NH_4Cl acuoso saturado (5 ml), se añadió agua para disolver las sales precipitadas y seguidamente se eliminó el THF a vacío. La solución resultante se repartió entre EtOAc (100 ml) y NH_4Cl acuoso saturado (20 ml), y la fase orgánica se separó y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó entonces sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío proporcionando 1-(2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)-1-ciclobutil-2-(trimetilsilil)etanol como un aceite amarillo. EM (IEP) m/z: Calculado: 486,2; Observado: 487,1 ($M^+ + 1$).

Etapas 3

Se añadió cuidadosamente 1-(2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)-1-ciclobutil-2-(trimetilsilil)etanol (355,8 mg, 0,731 mmol) en THF (10,0 ml) gota a gota a hidruro potásico (30% en peso en aceite mineral; 293 mg, 2,193 mmol) (lavado con hexanos (1x5 ml) para eliminar el aceite mineral) a 0 °C. La solución resultante se calentó a 65 °C durante 3 h, y se inactivó entonces el hidruro potásico en exceso mediante la adición secuencial de agua (4 ml) y NH_4Cl acuoso saturado (4 ml). Se eliminó el THF a vacío, y la mezcla resultante se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó secuencialmente con NH_4Cl acuoso saturado y salmuera. Las fases acuosas reunidas se extrajeron con EtOAc, y se reunieron todas las fases orgánicas, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, EtOAc al 0-30%/hexanos) proporcionó 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-ciclobutilvinil)-tiazolo[5,4-b]piridina como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 396,1; Observado: 397,1 ($M^+ + 1$).

Etapas 4

A una solución de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-ciclobutilvinil)-tiazolo[5,4-b]piridina (167,1 mg, 0,421 mmol) en THF (8,0 ml) se añadió una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (557 mg, 2,53 mmol) y 2-metilpropan-2-olato potásico (284 mg, 2,53 mmol) en DMSO (4,80 ml) bajo argón, y la solución resultante se agitó a 60 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta 25 °C, se eliminó el THF a vacío, y la mezcla residual se diluyó con DCM (100 ml). La solución resultante se lavó secuencialmente con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml) y salmuera (20 ml). Las fases acuosas reunidas se extrajeron con DCM (2x50 ml), y las fases orgánicas reunidas se secaron seguidamente sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, EtOAc 0-30%/hexanos) proporcionó 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-ciclobutil-ciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridina como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 410,1; Observado: 411,1 ($M^+ + 1$).

Etapas 5

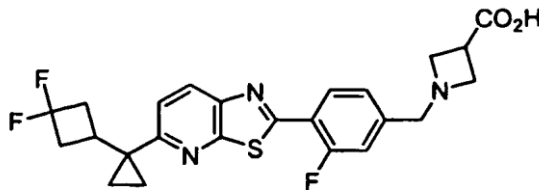
Una mezcla de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-ciclobutil-ciclopropil)-tiazolo[5,4-b]piridina (85,7 mg, 0,209 mmol) y ácido clorhídrico (5,0N, ac.) (2,00 ml, 10,02 mmol) en THF (4,0 ml) se agitó a 65 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió entonces en un baño de hielo y se añadió NaOH (5,0N, ac., 2,0 ml). Se eliminó el THF a vacío, y la mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, EtOAc al 0-30%/hexanos) proporcionó 4-(5-(1-ciclobutilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobenzaldehído como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 352,1; Observado: 353,1 ($M^+ + 1$).

Etapas 6

La reacción de 4-(5-(1-ciclobutilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobenzaldehído (66,2 mg, 0,188 mmol) y clorhidrato de azetidín-3-carboxilato de metilo (42,7 mg, 0,282 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para aminación reductora dio 1-(4-(5-(1-ciclobutilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)azetidín-3-carboxilato de metilo como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 451,2; Observado: 451,9 ($M^+ + 1$).

Etapas 7

La hidrólisis de 1-(4-(5-(1-ciclobutilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)azetidín-3-carboxilato de metilo (47,0 mg, 0,104 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para hidrólisis de éster dio ácido 1-(4-(5-(1-ciclobutilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)azetidín-3-carboxílico como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 437,2; Observado: 438,0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 84**Síntesis de ácido 1-(4-(5-(1-(3,3-difluorociclobutil)ciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil) azetidín-3-carboxílico****5 Etapa 1**

Una solución de ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico (542,6 mg, 3,99 mmol) en cloruro de tionilo (5,24 ml, 71,8 mmol) se calentó a 70 °C durante 1 h y luego se concentró a vacío. Se añadió al residuo 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(trimetilestannil)tiазоло[5,4-b]piridina (1,08 g, 2,254 mmol), y la mezcla se recogió en tolueno (20,0 ml) y se agitó bajo argón a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró entonces sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía (EtOAc 0-60%/hexanos) proporcionando (2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)(3,3-difluorociclobutil)metanona como un sólido blanquecino. EM (IEP) m/z: Calculado: 434,1; Observado: 435,0 ($M^+ + 1$).

Etapa 2

Se añadió cloruro de trimetilsililmagnesio (solución 1,1M en THF; 2,24 ml, 2,47 mmol) a una solución de (2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)(3,3-difluorociclobutil)metanona (630 mg, 1,450 mmol) en THF (30,0 ml) a 25 °C, y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 10 min. El exceso de reactivo de Grignard se inactivó mediante adición cuidadosa de NH_4Cl acuoso saturado (10 ml), se añadió agua para disolver las sales precipitadas y luego se eliminó el THF a vacío. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc (250 ml) y NH_4Cl acuoso saturado (50 ml), y la fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó entonces sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío proporcionando 1-(2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)-1-(3,3-difluoro-ciclobutil)-2-(trimetilsilil)etanol como una espuma amarilla. EM (IEP) m/z: Calculado: 522,2; Observado: 522,8 ($M^+ + 1$).

Etapa 3

Se añadió cuidadosamente 1-(2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)tiазоло[5,4-b]piridin-5-il)-1-(3,3-difluorociclobutil)-2-(trimetilsilil)etanol (600,0 mg, 1,148 mmol) en THF (16,0 ml) gota a gota hidruro potásico (35 % en peso en aceite mineral; 395 mg, 3,44 mmol) a 0 °C. La solución marrón resultante se calentó a 65 °C durante 3 h. Se inactivó entonces el exceso de hidruro potásico por adición secuencial de agua (4 ml) y NH_4Cl acuoso saturado (4 ml). Se eliminó el THF a vacío, y la mezcla resultante se diluyó entonces con EtOAc (150 ml) y se lavó secuencialmente con NH_4Cl acuoso saturado y salmuera. Las fases acuosas reunidas se extrajeron con EtOAc, y se reunieron entonces todas las fases orgánicas, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, EtOAc al 0-70%/hexanos) proporcionó 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-(3,3-difluorociclobutil)vinil)-tiазоло[5,4-b]piridina como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 432,1; Observado: 433,0 ($M^+ + 1$).

Etapa 4

A una solución de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-(3,3-difluorociclobutil)vinil)tiазоло[5,4-b]piridina (299,1 mg, 0,692 mmol) en THF (13,33 ml) se añadió una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (913 mg, 4,15 mmol) y 2-metilpropan-2-olato potásico (466 mg, 4,15 mmol) en DMSO (8,0 ml) bajo argón, y la solución resultante se agitó a 60 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta 25 °C. Se eliminó el THF a vacío, y la mezcla residual se diluyó con DCM (200 ml). La solución resultante se lavó secuencialmente con NH_4Cl acuoso saturado y salmuera. Las fases acuosas reunidas se extrajeron con DCM, y las fases orgánicas reunidas se secaron entonces sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, EtOAc al 0-70%/hexanos) proporcionó 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-(3,3-difluoro-ciclobutil)ciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridina como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 446,1; Observado: 447,1 ($M^+ + 1$).

Etapa 5

Una mezcla de 2-(4-(1,3-dioxan-2-il)-2-fluorofenil)-5-(1-(3,3-difluorociclobutil)ciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridina (151,5 mg, 0,339 mmol) y ácido clorhídrico (5,0N, ac.) (3,0 ml, 15,00 mmol) en THF (6,7 ml) se agitó a 65 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió entonces en un baño de hielo y se añadió NaOH (5,0N, ac.; 3,0 ml). Se eliminó el THF a vacío, y la mezcla resultante se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua (30 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío.

La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, EtOAc al 0-60%/hexanos) proporcionó 4-(5-(1-(3,3-difluorociclobutil)ciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobenzaldehído como un sólido amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 388,1; Observado: 389,0 ($M^+ + 1$).

Etapa 6

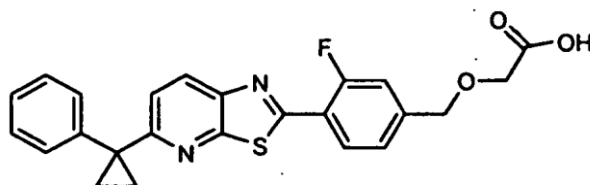
- 5 La reacción de 4-(5-(1-(3,3-difluorociclobutil)ciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobenzaldehído (112,0 mg, 0,288 mmol) y azetidín-3-carboxilato de clorhidrato de metilo (65,6 mg, 0,433 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para aminación reductora dio 1-(4-(5-(1-(3,3-difluorociclobutil)ciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)azetidín-3-carboxilato de metilo como un sólido blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 487,2; Observado: 487,8 ($M^+ + 1$).

10 Etapa 7

- La hidrólisis de 1-(4-(5-(1-(3,3-difluorociclobutil)ciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)azetidín-3-carboxilato de metilo (111,5 mg, 0,229 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para hidrólisis de éster dio ácido 1-(4-(5-(1-(3,3-difluorociclobutil)ciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)azetidín-3-carboxílico como un sólido blanquecino. EM (IEP) m/z: Calculado: 473,1; Observado: 473,8 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 85

Síntesis de ácido 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)benciloxi)acético



Etapa 1

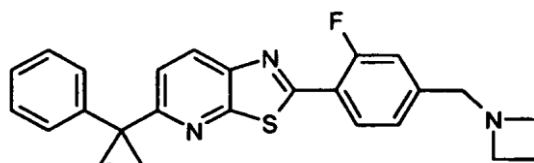
- 20 Se añadió hidruro sódico (0,015 ml, 0,35 mmol) a una solución amarillo claro de (3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metanol (0,110 g, 0,29 mmol) en DMF (3,00 ml); el color viró a marrón oscuro. La mezcla de reacción se trató con 2-bromoacetato de metilo (0,032 ml, 0,35 mmol), y el color viró a verde, luego a amarillo y luego se enturbió. Después de 15 min, se añadió más 2-bromoacetato de metilo (0,032 ml, 0,35 mmol) y, después de 15 min, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl , se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 15-20% EtOAc/hexanos dando 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)benciloxi)acetato de metilo. EM (IEP) m/z: Calculado: 448,1; Observado: 449,0 ($M^+ + 1$).

Etapa 2

- 30 A una solución de 2-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metoxi)acetato de metilo (0,040 g, 0,089 mmol) en THF (2,00 ml) se añadió una solución de hidróxido de litio (0,011 g, 0,45 mmol) en 1,0 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Se eliminó el THF, y la mezcla de reacción se acidificó hasta pH 1 con HCl 5N. El sólido resultante se aclaró con agua y éter dietílico, y el sólido se secó a vacío a 50 °C durante 2 h dando ácido 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)benciloxi)acético. EM (IEP) m/z: Calculado: 434,1; Observado: 435,0 ($M^+ + 1$).

35 Ejemplo 86

Síntesis de 2-(4-(1-azetidínilmetil)-2-fluorofenil)-5-(1-fenil-ciclopropil)-[1,3]tiазolo[5,4-b]piridina

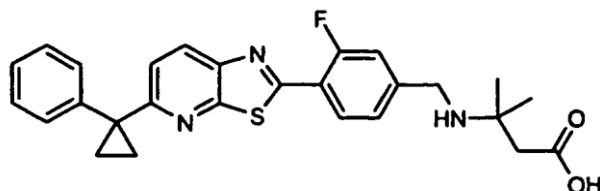


- 40 Una solución de 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (0,102 g, 0,27 mmol), azetidina (0,037 ml, 0,54 mmol) y ácido acético (0,063 ml, 1,1 mmol) en diclorometano (3,00 ml, 0,27 mmol) y metanol (2,00 ml, 0,27 mmol), se agitó durante 60 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con cianoborohidruro sódico (0,0086 g, 0,14 mmol) y se agitó durante 10 min, se concentró a vacío, y se adsorbió sobre

gel de sílice. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20-30%/hexanos, seguido por (Et₃N3%/EtOAc) al 40%/hexanos dio el compuesto del epígrafe. EM (IEP) m/z: Calculado: 415,2; Observado: 416,1 (M⁺+1).

Ejemplo 87

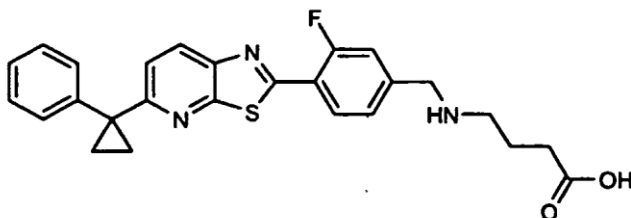
Síntesis de clorhidrato del ácido 3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencilamino)-3-metilbutanoico



La reacción de 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (0,100 g, 0,267 mmol) y ácido 3-amino-3-metilbutanoico (0,0469 g, 0,401 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para aminación reductora proporcionó clorhidrato del ácido 3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencilamino)-3-metilbutanoico. EM (IEP) m/z: Calculado: 475,2; Observado: 476,1 (M⁺+1).

Ejemplo 88

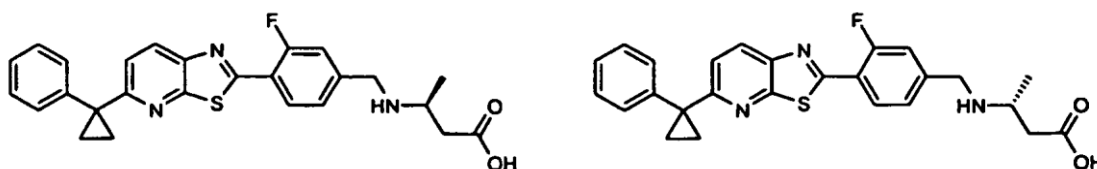
Síntesis de clorhidrato del ácido 4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencilamino)butanoico



La reacción de 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (0,100 g, 0,267 mmol) y ácido 4-aminobutanoico (0,0413 g, 0,401 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para aminación reductora proporcionó clorhidrato del ácido 4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencilamino)butanoico. EM (IEP) m/z: Calculado: 461,2; Observado: 462,0 (M⁺+1).

Ejemplo 89

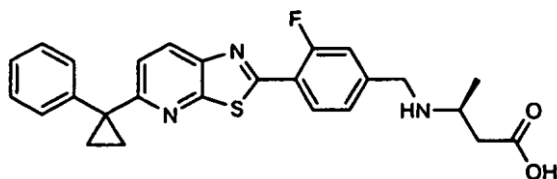
Síntesis de clorhidrato del ácido (rac)-3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencilamino)butanoico



La reacción de 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (0,040 g, 0,11 mmol) y ácido 3-aminobutanoico racémico (0,011 g, 0,11 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para aminación reductora proporcionó clorhidrato del ácido racemic3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b] piridin-2-il)-bencilamino)butanoico. EM (IEP) m/z: Calculado: 461,2; Observado: 462,0 (M⁺+1).

Ejemplo 90

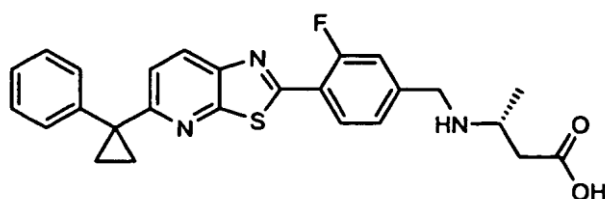
Síntesis de clorhidrato del ácido (S)-3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencilamino)butanoico



- La reacción de 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (0,040 g, 0,11 mmol) y ácido (S)-3-aminobutanoico (0,057 g, 0,41 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para aminación reductora proporcionó clorhidrato del ácido (S)-3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il) bencilamino)butanoico. EM (IEP) m/z: Calculado: 461,2; Observado: 462,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 91

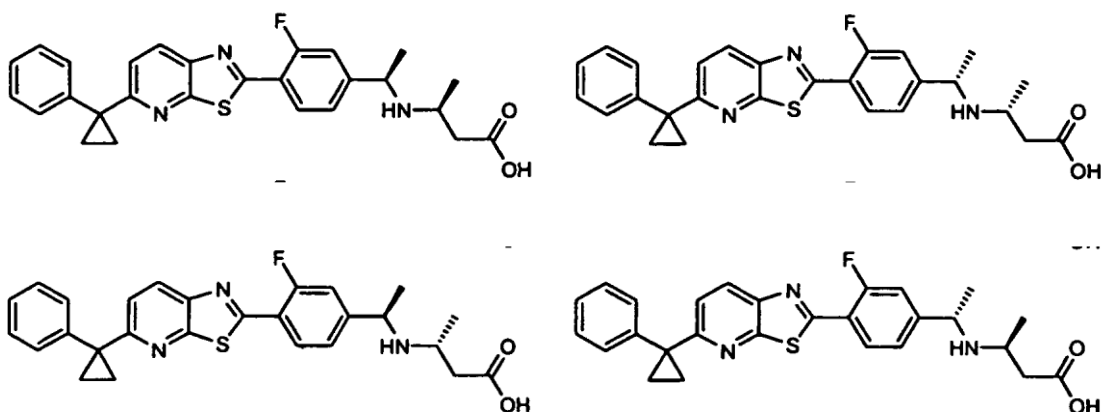
Síntesis de clorhidrato del ácido (R)-3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencilamino)butanoico



- La reacción de 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (0,040 g, 0,11 mmol) y clorhidrato del ácido (R)-3-aminobutanoico (0,056 g, 0,40 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para aminación reductora proporcionó clorhidrato del ácido (R)-3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il) bencilamino)butanoico. EM (IEP) m/z: Calculado: 461,2; Observado: 462,1 ($M^+ + 1$).

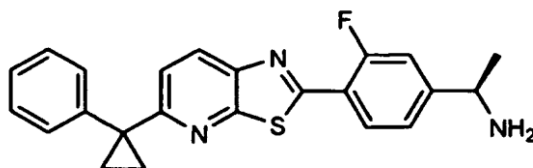
Ejemplo 92

- Síntesis de clorhidrato del ácido 3-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etilamino)butanoico**



- La reacción de 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanona acetato de (0,055 g, 0,14 mmol) y ácido 3-aminobutanoico (0,022 g, 0,21 mmol) de acuerdo con la Referencia R y el procedimiento general para aminación reductora proporcionó clorhidrato del ácido 3-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il) fenil)etilamino)-butanoico como una mezcla de isómeros. EM (IEP) m/z: Calculado: 475,2; Observado: 476,1 ($M^+ + 1$). De forma alternativa, ácido (R)-3-aminobutanoico o ácido (S)-3-aminobutanoico se podrían usar para preparar mezclas enriquecidas en isómeros con configuración (R) o (S), respectivamente, en C3. Los isómeros se separaron por SFC (Columna: Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm, 5 μ m); A: CO₂ líquido; B: Metanol (DEA al 0,2%); Isocrática: 88:22 (A:B); Caudal: 4 ml/min; Presión de salida: 100 bar) dando los cuatro isómeros posibles de ácido 3-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etilamino)butanoico. EM (IEP) m/z: Calculado: 475,2; Observado: 476,1 ($M^+ + 1$).

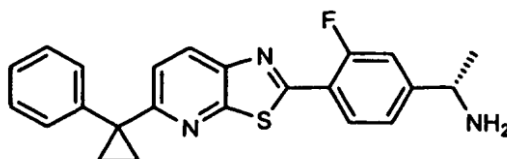
Ejemplo 93

Síntesis de (R)-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanamina**Etapas 1**

- Se añadió 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanona (0,577 g, 2,49 mmol) a una solución de (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida (0,150 g, 1,24 mmol), etóxido de titanio (iv) (0,510 ml, 2,48 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 23 h, momento en el que se enfrió hasta -50 °C. A la mezcla de reacción se añadió una suspensión de borohidruro sódico (0,187 g, 4,95 mmol) en 0,5 ml de THF también a -50 °C, se dejó agitar durante 18 h a -50 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C y se añadió gota a gota MeOH hasta que ya no se observó generación de gas. La mezcla de reacción bruta se vertió en un volumen igual de salmuera mientras se agitaba rápidamente. La suspensión resultante se filtró a través de un tapón de celite, la torta se aclaró con EtOAc y MeOH. El filtrado se redujo a vacío, el residuo se diluyó con EtOAc, se extrajo con salmuera y se secó sobre MgSO₄. La mezcla de reacción bruta se concentró a vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice proporcionando (R)-N-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida. EM (IEP) m/z: Calculado: 493,2; Observado: 494,0 (M⁺+1).

Etapas 2

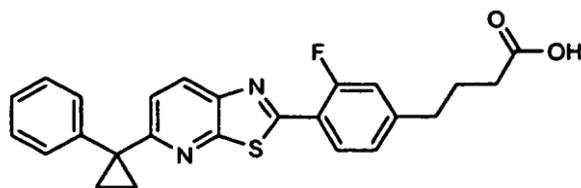
- Se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (0,04 ml, 0,2 mmol) a una solución de (R)-N-((R)-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (0,0301 g, 0,06 mmol) en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción amarilla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción bruta se concentró a vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice proporcionando (R)-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanamina. EM (IEP) m/z: Calculado: 389,1; Observado: 390,1 (M⁺+1).

Ejemplo 94**Síntesis de (S)-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanamina****Etapas 1**

- Se añadió 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanona (0,48 g, 1,2 mmol) a una solución de (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida ((0,150 g, 1,2 mmol), etóxido de titanio (iv) (0,510 ml, 2,48 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 2 h, momento en el que se añadieron más (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida (0,150 g, 1,2 mmol) y etóxido de titanio (iv) (0,51 ml, 2,48 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 18 h a 70 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego hasta -50 °C. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota solución 1 M de L-Selectrida (3,7 ml, 3,7 mmol) también a -50 °C, y se dejó agitar durante 5 h a -50 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C y se añadió gota a gota MeOH hasta que ya no se observó generación de gas. La mezcla de reacción bruta se vertió en un volumen igual de salmuera mientras se agitaba rápidamente. La suspensión resultante se filtró a través de un tapón de celite, se aclaró la torta con EtOAc y MeOH. El filtrado se redujo a vacío, el residuo se diluyó con EtOAc, se extrajo con salmuera y se secó sobre Mg SO₄. La mezcla de reacción bruta se concentró a vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice proporcionando (S)-N-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)-thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida. EM (IEP) m/z: Calculado: 493,2; Observado: 494,0 (M⁺+1).

Etapas 2

- Se añadió cloruro de hidrógeno, solución 4,0 M en 1,4-dioxano (0,63 ml, 2,5 mmol) a una suspensión de (R)-N-((S)-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida. (0,413 g, 0,84 mmol)) en metanol (60,00 ml). La mezcla de reacción amarilla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción bruta se concentró a vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice proporcionando (S)-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanamina. EM (IEP) m/z: Calculado: 389,1; Observado: 390,1 (M⁺+1).

Ejemplo 95**Síntesis de ácido 4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)butanoico****Etapas 1**

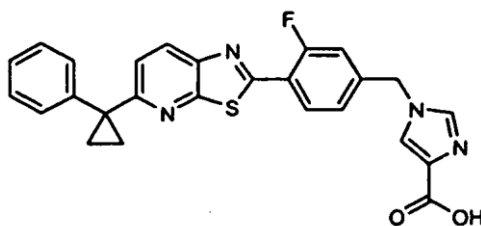
- 5 En un frasco de reacción bajo N₂ se reunieron fine carbonato de cesio (0,209 g, 0,644 mmol) y malonato de dietilo (0,195 ml, 1,29 mmol) en DMF (3 ml). La suspensión resultante se dejó agitar durante 1 h a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió 2-(2-fluoro-4-vinilfenil)-5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridina (0,200 g, 0,537 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 35 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se acidificó usando HCl 1N ac., se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío.
- 10 La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil) malonato de dietilo. EM (IEP) m/z: Calculado: 532,2; Observado: 533,1 (M⁺+1).

Etapas 2

- 15 En un frasco de reacción, se añadió ácido clorhídrico, 5N ac. (3 ml) a 2-(2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etil)malonato de dietilo (0,257 g, 0,48 mmol), y la mezcla se calentó hasta 120 °C durante 6 h. La mezcla de reacción bruta se concentró a vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice proporcionando ácido 4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il) fenil)butanoico. EM (IEP) m/z: Calculado: 432,1; Observado: 433,0 (M⁺+1).

Ejemplo 96

- 20 **Síntesis de clorhidrato del ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)-1H-imidazol-4-carboxílico**

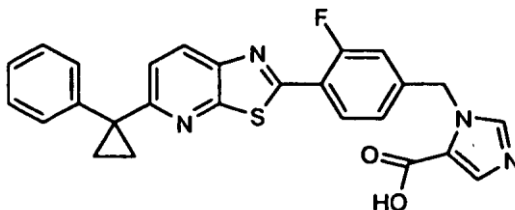
**Etapas 1**

- 25 En tubo de reacción se disolvió 4-imidazolcarboxilato de metilo (0,047 g, 0,37 mmol) en alcohol etílico (2 ml). A la solución se añadió terc-butóxido sódico (0,035 g, 0,37 mmol) seguido por 2-(4-(bromometil)-2-fluorofenil)- 5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridina (0,081 g, 0,18 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción bruta se concentró a vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice proporcionando 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo puro y 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo. EM (IEP) m/z: Calculado: 498,2; Observado: 499,0.

Etapas 2

- 30 A una solución de 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (0,034 g, 0,068 mmol) en THF se añadió una solución de hidróxido de litio (0,0082 g, 0,34 mmol) en 1,0 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción bruta se concentró a vacío. El residuo se diluyó con agua y se ajustó el pH hasta 1 con HCl acuoso. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con agua y Et₂O, y se secó a vacío a 50 °C durante 2 h proporcionando ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo [5,4-b]piridin-2-il)bencil)-1H-imidazol-4-carboxílico. EM (IEP) m/z: Calculado: 470,1; Observado: 471,0 (M⁺+1).

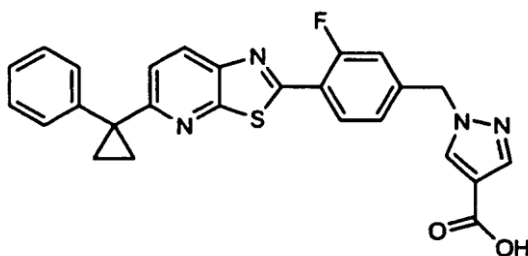
Ejemplo 97**Síntesis de clorhidrato del ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)-1H-**

imidazol-5-carboxílico

A una solución de 1-(3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (0,016 g, 0,032 mmol) en THF se añadió una solución de hidróxido de litio (0,00077 g, 0,032 mmol) en 1,0 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción bruta se concentró a vacío. El residuo se diluyó con agua y el pH se ajustó a 1 con HCl acuoso. El sólido observado se recogió por filtración, se aclaró con agua y Et₂O, y se secó a vacío a 50 °C durante 2 h proporcionando clorhidrato del ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)-1H-imidazol-5-carboxílico. EM (IEP) m/z: Calculado: 470,1; Observado: 471,0 (M⁺+1).

Ejemplo 98

Síntesis de clorhidrato del ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

Etapas 1

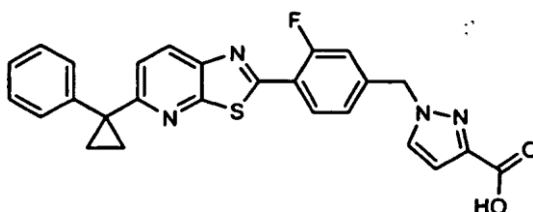
En un tubo de reacción se disolvió 4-pirazolcarboxilato de etilo (0,0957 g, 0,683 mmol), 4-imidazolcarboxilato de metilo (0,047 g, 0,37 mmol) en alcohol etílico (2 ml). A esta solución se añadió terc-butóxido (0,0656 g, 0,683 mmol) seguido por 2-(4-(bromometil)-2-fluorofenil)-5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridina (0,150 g, 0,341 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 90 min. El sólido observado se recogió por filtración, se aclaró con Et₂O proporcionando 1-(3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo. EM (IEP) m/z: Calculado: 498,2; Observado: 499,0 (M⁺+1).

Etapas 2

A una solución de 1-((3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,145 g, 0,29 mmol) en THF (5 ml) se añadió una solución de hidróxido de litio (0,014 ml, 1,5 mmol) en 2,0 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción bruta se concentró a vacío. El residuo se diluyó con agua y el pH se ajustó a 1. El sólido observado se recogió por filtración, se aclaró con agua y Et₂O, y se secó a vacío a 50 °C durante 3 h proporcionando clorhidrato del ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico. EM (IEP) m/z: Calculado: 470,1; Observado: 471,0 (M⁺+1).

Ejemplo 99

Síntesis de clorhidrato del ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)-1H-pirazol-3-carboxílico



Etapa 1

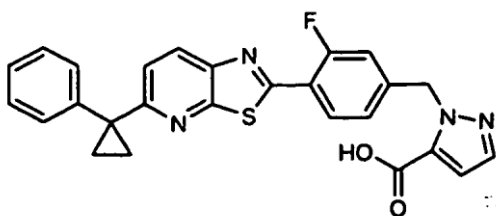
En un tubo sellable se disolvió 5H-pirazol-3-carboxilato de etilo (0,137 g, 0,979 mmol) en alcohol etílico (3 ml). A la solución se añadió terc-butóxido (0,0941 g, 0,979 mmol) seguido por 2-(4-(bromometil)-2-fluorofenil)-5-(1-fenilciclopropil)-tiazolo[5,4-b]piridina (0,215 g, 0,489 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción bruta que contenía un mezcla isomérica se concentró a vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice proporcionando 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo y 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo. EM (IEP) m/z: Calculado: 498,2; Observado: 499,0 ($M^+ + 1$).

Etapa 2

A una solución de 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (0,0993 g, 0,20 mmol) en THF (5 ml) se añadió una solución de hidróxido de litio (0,0095 ml, 1,00 mmol) en 1,0 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción bruta se concentró a vacío. El residuo se diluyó con agua y el pH se ajustó a 1 con HCl 1N ac. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con agua y Et₂O, y se secó a vacío a 50 °C durante 2 h proporcionando clorhidrato del ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)-1H-pirazol-3-carboxílico. EM (IEP) m/z: Calculado: 470,1; Observado: 471,0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 100

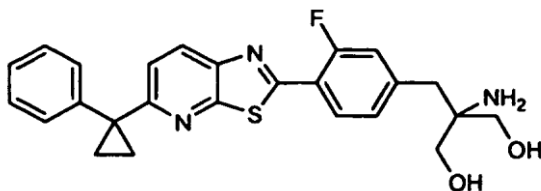
Síntesis de clorhidrato del ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)-1H-pirazol-5-carboxílico



A una solución de 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,03561 g, 0,071 mmol) en THF (2 ml) se añadió una solución de hidróxido de litio (0,0034 ml, 0,36 mmol) en 1,0 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción bruta se concentró a vacío. El residuo se diluyó con agua y el pH se ajustó a 1 con HCl 1N ac. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con agua y Et₂O, y se secó a vacío a 50 °C durante 2 h proporcionando clorhidrato del ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)-1H-pirazol-5-carboxílico. EM (IEP) m/z: Calculado: 470,1; Observado: 470,9 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 101

Síntesis de 2-amino-2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)propano-1,3-diol

Etapa 1

En un frasco sellable se añadió ter-butóxido sódico (0,120 g, 1,25 mmol) a una mezcla de éster dietílico del ácido acetamidomalónico (0,272 g, 1,25 mmol) en THF (10,00 ml)/DMF (2,00 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 20 min., se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadió lentamente gota a gota una solución de 2-(4-(bromometil)-2-fluorofenil)-5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridina (0,500 g, 1,14 mmol) en 4 ml de THF. La mezcla resultante se calentó hasta reflujo (90 °C) durante 1,5 h, y el color viró de naranja a amarillo. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió sobre agua helada y se trató con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, columna de 40 g, EtOAc 10-30%/hexanos, seguido por (Et₃N al 3% en EtOAc) al 30-50% /hexanos proporcionó 2-acetamido-2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)malonato de dietilo. EM (IEP) m/z: Calculado: 575,2; Observado: 576,1 ($M^+ + 1$).

Etapla 2

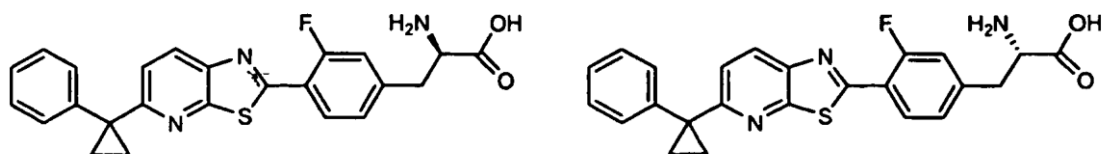
Se añadió una solución de cloruro de calcio (0,159 g, 1,43 mmol) en 1,00 ml de agua a una solución de 2-acetamido-2-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)malonato de dietilo (0,330 g, 0,573 mmol) en THF (10,00 ml) y etanol (10,00 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C en baño de hielo antes de la adición de borohidruro sódico (0,108 g, 2,87 mmol); se observó un fuerte burbujeo y la solución se volvió una mezcla amarilla. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió más DCM (5 ml) y borohidruro sódico (0,108 g, 2,87 mmol). Después de 18 h, la mezcla de reacción se vertió sobre DCM/HCl 1 N, y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, columna de 40 g, MeOH al 0-15%/DCM dando N-(2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)-1,3-dihidroxiopropan-2-il)acetamida. EM (IEP) m/z: Calculado: 491,2; Observado: 492,1 (M⁺+1).

Etapla 3

En un tubo sellable se calentó hasta 120 °C una suspensión de N-(3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-1-hidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il)acetamida (0,14 g, 0,28 mmol) en ácido clorhídrico, 5 N (5,00 ml, 165 mmol). La mezcla de reacción heterogénea viró a color verde claro después de 2 horas de calentamiento. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de una frit de vidrio, y el sólido se aclaró con agua, EtOH y CHCl₃. El filtrado de EtOH y CHCl₃ se reunió y se concentró y este se reunió con el sólido aislado y el material se purificó por columna SFC (Sepapak 2 (250x21mm, 5 micrómetros) usando metanol al 50% con 0,2% de DEA como aditivo en CO₂ supercrítico con un caudal de 60 ml/min) dando 2-amino-2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)propano-1,3-diol. EM (IEP) m/z: Calculado: 449,2; Observado: 450,0 (M⁺+1).

Ejemplo 102

Síntesis de ácido (R)-2-amino-3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propanoico, sal de ácido trifluoracético y ácido (S)-2-amino-3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propanoico, sal de ácido trifluoracético

Etapla 1

En un frasco sellable, se añadió terc-butoxido sódico (0,0722 g, 0,751 mmol) a una mezcla de 2-(terc-butoxicarbonil)malonato de dietilo (0,174 ml, 0,683 mmol) en THF (8,00 ml)/dmf (2,00 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 20 min., y se enfrió hasta temperatura ambiente, momento en el que se añadió lentamente gota a gota una solución de 2-(4-(bromometil)-2-fluorofenil)-5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridina (0,300 g, 0,683 mmol) en THF 4 ml. La mezcla resultante se calentó hasta reflujo (90 °C) durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió sobre hielo agua y se trató con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, columna de 40 g, EtOAc 0-10%/hexanos, seguido por (Et₃N al 3% en EtOAc) al 30%/hexanos proporcionó 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)malonato de dietilo. EM (IEP) m/z: Calculado: 633,2; Observado: 634,1 (M⁺+1).

Etapla 2

En un frasco sellable se añadió HCl 5 N (3,00 ml, 0,322 mmol) a 2-(terc-butoxicarbonil)-2-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)malonato de dietilo (0,204 g, 0,322 mmol) en THF (3,00 ml). Se observó un sólido, y la mezcla de reacción se calentó 90 °C durante 18 h. El disolvente se eliminó. Al residuo oleoso se añadió agua, y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó a vacío a 50 °C durante 3 h dando sal clorhidrato del ácido (rac)-2-amino-3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propanoico. EM (IEP) m/z: Calculado: 433,1; Observado: 434,0 (M⁺+1).

Etapla 3

Se añadió trietilamina (0,0716 ml, 0,515 mmol) a una suspensión de clorhidrato del ácido 2-amino-3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propanoico (0,110 g, 0,234 mmol) en THF (5,00 ml) y agua (5,00 ml). La mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo y se añadió una solución de Boc₂O (0,0868 g, 0,398 mmol) en THF (1 ml) gota a gota y luego la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc, se ajustó el pH a 5 con HCl 1 N, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc; los orgánicos reunidos se

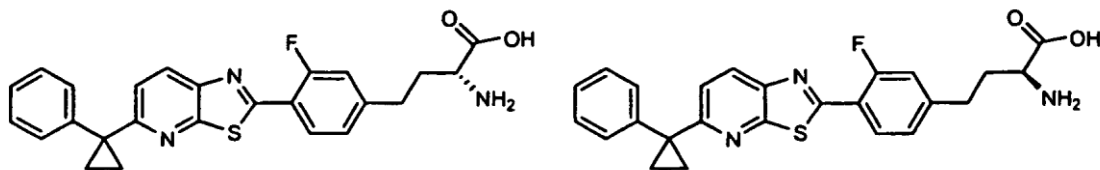
secaron sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró a vacío. El material se purificó por SFC quiral (Columna: Chiralpak AD-H (21 x 250 mm, 5 micrómetros); A: CO_2 líquido; B: Isopropanol (DEA al 0,2%); Isocrática: 75:25 (A:B); Caudal: 70 ml/min; Presión de salida: 100 bar) dando ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propanoico y ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propanoico. EM (IEP) m/z: Calculado: 533,2; Observado: 534,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Etapa 4

Por separado, se procesaron los enantiómeros del ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propanoico de acuerdo con el siguiente procedimiento: A una solución del ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propanoico (0,0503 g, 0,094 mmol) en DCM (1,0 ml, 15 mmol) se añadió ácido trifluoracético (1,0 ml, 13 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó, el sólido se aclaró agua y éter dando tanto (R)-2-amino-3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propanoico, sal de ácido trifluoracético como ácido (S)-2-amino-3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propanoico, sal de ácido trifluoracético. EM (IEP) m/z: Calculado: 433,1; Observado: 434,0 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 103

Síntesis de ácido (R)-2-amino-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)fenil)butanoico, sal de ácido trifluoracético y ácido (S)-2-amino-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)fenil)butanoico, sal de ácido trifluoracético



Etapa 1

En un frasco sellable, se añadió ácido clorhídrico, 5N ac. (3,00 ml, 99 mmol) a 2-acetamido-2-(2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etil)malonato de dietilo (0,279 g, 0,47 mmol). Se observó sólido. La mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C durante 1 h. Se añadieron 1 ml de HCl 5 N ac. y 3 ml de THF y se continuó calentando a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se eliminó el disolvente. Al residuo oleoso se añadió agua, se observó sólido, se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío dando ácido (rac)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)fenil)butanoico. EM (IEP) m/z: Calculado: 447,1; Observado: 448,1 ($\text{M}^+ + 1$).

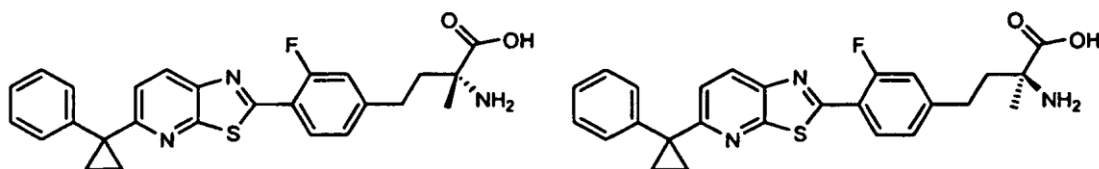
Etapa 2

Se añadió trietilamina (0,0967 ml, 0,695 mmol) a una suspensión de clorhidrato del ácido (rac)-2-amino-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)fenil)butanoico (0,153 g, 0,316 mmol) en THF (5,00 ml, 61,7 mmol) y agua (5,00 ml, 278 mmol). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, y se añadió gota a gota una solución de Boc_2O (0,117 g, 0,537 mmol) en THF 2 ml, y la solución se agitó entonces a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc, se ajustó el pH hasta 5 con HCl 1 N ac., y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío, y el residuo se purificó por SFC quiral (Columna: Chiralpak AS-H (21 x 250 mm, 5 μm); A: CO_2 líquido; B: Metanol; Isocrática: 70:30 (A:B); Caudal: 70 ml/min) dando, por separado, ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)fenil)butanoico y ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)fenil)butanoico. EM (IEP) m/z: Calculado: 547,2; Observado: 548,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Por separado, se procesaron los enantiómeros del ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)fenil)butanoico mediante el siguiente procedimiento: se añadió a ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)fenil)butanoico (0,047 g, 0,086 mmol) en DCM (2,0 ml) ácido trifluoracético (1,0 ml, 13 mmol). Después de 5 min, el disolvente se eliminó, el sólido se aclaró con agua y éter dietílico dando tanto ácido (R)-2-amino-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)fenil)butanoico, sal de ácido trifluoracético como ácido (S)-2-amino-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)fenil)butanoico, sal de ácido trifluoracético. EM (IEP) m/z: Calculado: 447,1; Observado: 448,1 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 104

Síntesis de ácido (R)-2-amino-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-2-metilbutanoico y ácido (S)-2-amino-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазоло[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-2-metilbutanoico



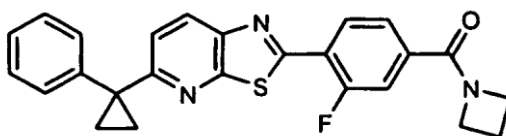
Etapla 1

En un frasco sellable bajo N₂ se reunieron carbonato de cesio fino (0,399 g, 1,22 mmol) y 2-(difenilmetilenamino)propanoato de etilo (0,689 g, 2,45 mmol) en DMF (8 ml). La suspensión resultante se dejó agitar durante 1,5 h a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción amarillo intenso se añadió 2-(2-fluoro-4-vinilfenil)-5-(1-fenilciclopropil)-tiazolo[5,4-b]piridina (0,380 g, 1,02 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción bruta se concentró a vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice proporcionando material que se purificó adicionalmente por SFC quiral (Columna: Chiralpak AD-H (21 x 250 mm, 5 μm); A: CO₂ líquido; B: Etanol (0,2% IPA); Isocrática: 60:40 (A:B); Caudal: 70 ml/min; Presión de salida: 100 bar) dando tanto (R)-etilo 2-(difenilmetilenamino)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)-tiazolo[5,4-b] piridin-2-il)fenil)-2-metilbutanoato de (R)-etilo como 2-(difenilmetilenamino)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil) tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-2-metilbutanoato de (S)-etilo. EM (IEP) m/z: Calculado: 653,3; Observado: 654,1(M⁺+1).

Por separado, se procesaron 2-(difenilmetilenamino)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il) fenil)-2-metilbutanoato de (R)-etilo y 2-(difenilmetilenamino)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il) fenil)-2-metilbutanoato de (S)-etilo de acuerdo con el siguiente procedimiento: A una solución de 2-(difenilmetilenamino)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-2-metilbutanoato de etilo (0,200 g, 0,307 mmol) en THF (2 ml) se añadió HCl 1 N. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 18 h. La reacción se consideró completa por CLEM. El disolvente se eliminó y el residuo se diluyó con agua, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 1 con HCl 1 N. El sólido observado se recogió por filtración, y se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice proporcionando, por separado ácido (R)-2-amino-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenil-ciclopropil) tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-2-metilbutanoico y ácido (S)-2-amino-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b] piridin-2-il)fenil)-2-metilbutanoico. EM (IEP) m/z: Calculado: 461,2; Observado: 462,0 (M⁺+1). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,55 (s ancho, 3 H), 8,19 - 8,34 (m, 2 H), 7,23 - 7,51 (m, 7 H), 7,05 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 2,82 - 3,00 (m, 1 H), 2,58 - 2,71 (m, 1 H), 2,08 - 2,20 (m, 2 H), 1,62 - 1,73 (m, 2 H), 1,52 (s, 3 H), 1,32 - 1,44 (m, 2 H)

Ejemplo 105

Síntesis de 2-(4-(1-azetidilcarbonyl)-2-fluorofenil)-5-(1-fenilciclopropil)-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina

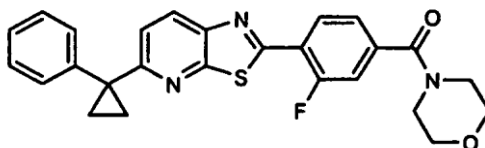


Procedimiento general 1 para la formación de amidas

A ácido 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzoico (100 mg, 0,256 mmol) se añadió DMF (0,256 ml), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (98 μl, 0,563 mmol), HATU (117 mg, 0,307 mmol) y azetidina (21 μl, 0,307 mmol) antes de que se agitara a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de DCM, se añadió a un embudo de separación, se repartió con agua, se lavó 2 veces con 50 ml de bicarbonato sódico (saturado, acuoso), se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró mediante evaporador rotatorio dando el compuesto del epígrafe después de CL preparativa. EM (IEP) m/z: Calculado: 429,1; Observado: 430,1 (M⁺+1).

Ejemplo 106

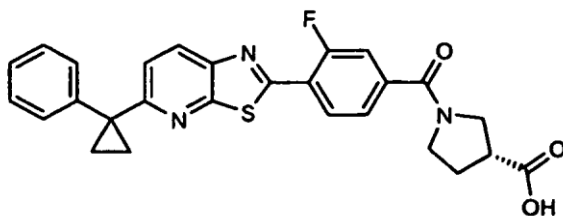
Síntesis de (3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)(morfolino)metanona



El compuesto del epígrafe se sintetizó usando el procedimiento descrito antes en el Ejemplo 105 usando ácido 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzoico (101 mg, 0,259 mmol) y morfolina. EM (IEP) m/z: Calculado: 459,1; Observado: 460,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 107

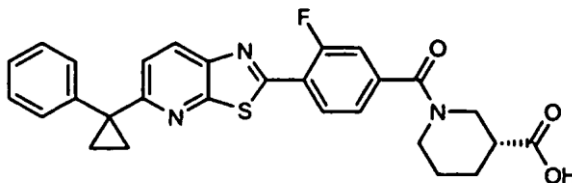
5 Síntesis de R-2-(2-fluoro-4-(4-morfolinilcarbonil)fenil)-5-(1-fenilciclopropil)[1,3]thiazolo[5,4-b]piridina



El compuesto del epígrafe se sintetizó usando el procedimiento descrito antes en el Ejemplo 105, con ácido 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzoico (103 mg, 0,264 mmol) y ácido (R)-pirrolidin-3-carboxílico (36 mg, 0,317 mmol). EM (IEP) m/z: Calculado: 487,1; Observado: 488,1 ($M^+ + 1$).

10 Ejemplo 108

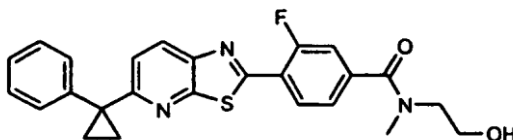
Síntesis de ácido (3R)-1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)carbonil)-3-piperidincarboxílico



El compuesto del epígrafe se sintetizó usando el procedimiento descrito antes en el Ejemplo 105, con ácido 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzoico (111 mg, 0,284 mmol) y ácido (R)-piperidin-3-carboxílico (44 mg, 0,341 mmol). EM (IEP) m/z: Calculado: 501,2; Observado: 502,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 109

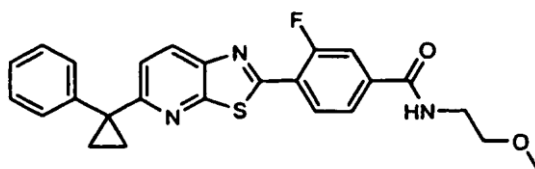
Síntesis de 3-fluoro-N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)-[1,3]thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzamida



El compuesto del epígrafe se sintetizó usando el procedimiento descrito antes en el Ejemplo 105, con ácido 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzoico (98 mg, 0,251 mmol) y 2-(metilamino)etanol (24 μ l, 0,301 mmol). EM (IEP) m/z: Calculado: 447,1; Observado: 448,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 110

Síntesis de 3-fluoro-N-(2-metoxietil)-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzamida

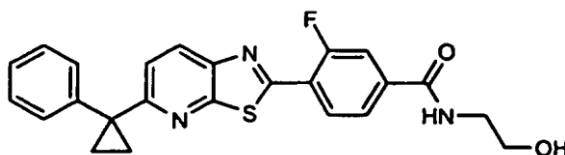


El compuesto del epígrafe se sintetizó usando el procedimiento descrito antes en el Ejemplo 105, con ácido 3-fluoro-

4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzoico (97 mg, 0,248 mmol) y 2-metoxietilamina (26 μ l, 0,298 mmol). EM (IEP) m/z: Calculado: 447,1; Observado: 448,1 (M^+ +1).

Ejemplo 111

Síntesis de 3-fluoro-N-(2-hidroxietil)-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzamida

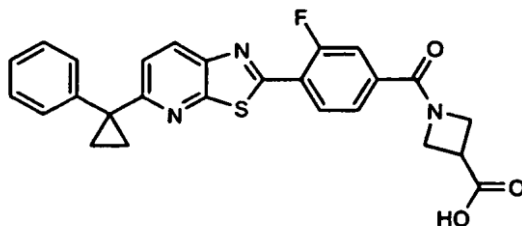


5

El compuesto del epígrafe se sintetizó usando el procedimiento descrito antes en el Ejemplo 105, con ácido 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzoico (97 mg, 0,248 mmol) y etanolamina (18 μ l, 0,298 mmol). EM (IEP) m/z: Calculado: 433,1; Observado: 434,1 (M^+ +1).

Ejemplo 112

10 **Síntesis de ácido 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)carbonil)-3-azetidincarboxílico**

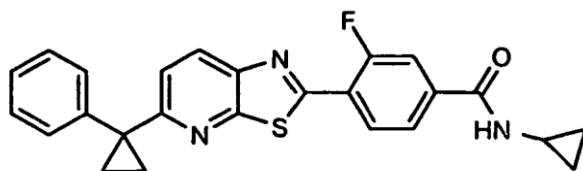


15

El compuesto del epígrafe se sintetizó usando el procedimiento descrito antes en el Ejemplo 105, con ácido 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzoico (104 mg, 0,266 mmol) y ácido azetidín-3-carboxílico (32 mg, 0,320 mmol). EM (IEP) m/z: Calculado: 473,1; Observado: 474,1 (M^+ +1).

Ejemplo 113

Síntesis de N-ciclopropil-3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzamida

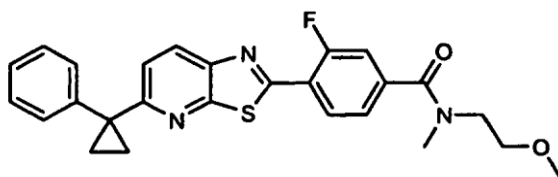


20

El compuesto del epígrafe se sintetizó usando el procedimiento descrito antes en el Ejemplo 105, con ácido 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzoico (93 mg, 0,238 mmol) y ciclopropanamina (20 μ l, 0,286 mmol). EM (IEP) m/z: Calculado: 429,1; Observado: 430,1 (M^+ +1).

Ejemplo 114

Síntesis de 3-fluoro-N-(2-metoxietil)-N-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)-[1,3]thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzamida

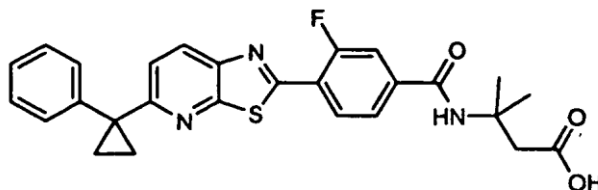


25

El compuesto del epígrafe se sintetizó usando el procedimiento descrito antes en el Ejemplo 105, con ácido 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzoico (93 mg, 0,238 mmol) y N-(2-metoxietil)metilamina (31 μ l, 0,286 mmol). EM (IEP) m/z: Calculado: 461,2; Observado: 462,1 (M^+ +1).

Ejemplo 115

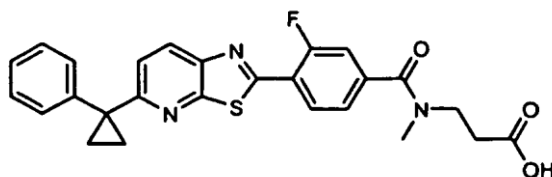
Síntesis de ácido 3-(((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)carbonil)amino)-3-metilbutanoico



- 5 El compuesto del epígrafe se sintetizó usando el procedimiento descrito antes en el Ejemplo 105, con ácido 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzoico (100 mg, 0,256 mmol) y ácido 3-amino-3-metilbutanoico (36 mg, 0,307 mmol). EM (IEP) m/z: Calculado: 489,2; Observado: 490,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 116

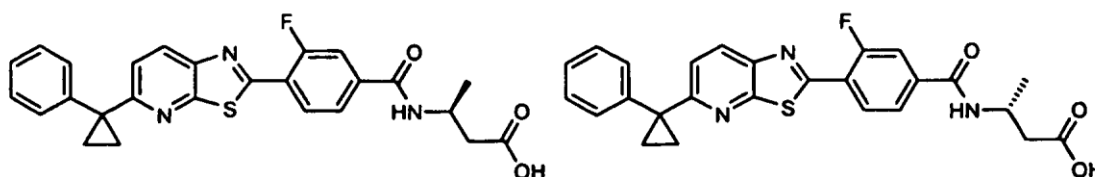
- 10 **Síntesis de N-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)carbonil)-N-metil-beta-alanina**



El compuesto del epígrafe se sintetizó usando el procedimiento descrito antes en el Ejemplo 105, con ácido 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzoico (95 mg, 0,243 mmol) y ácido 3-(metilamino)propanoico (75 mg, 0,730 mmol). EM (IEP) m/z: Calculado: 475,2; Observado: 476,1 ($M^+ + 1$).

- 15 **Ejemplo 117**

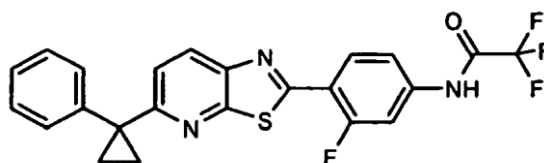
Síntesis de ácido (rac)-3-(((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)carbonil)amino)butanoico



- 20 El compuesto del epígrafe se sintetizó usando el procedimiento descrito antes en el Ejemplo 105, con ácido 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzoico (78 mg, 0,200 mmol) ácido (rac)-3-aminobutírico (41 mg, 0,400 mmol). EM (IEP) m/z: Calculado: 475,1; Observado: 476,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 118

Síntesis de 2,2,2-trifluoro-N-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)acetamida



- 25 **Etapas 1**

Se disolvió ácido 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzoico (105 mg, 269 μ mol) en cloruro de tionilo (5 ml) y se agitó a 65 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró antes de que se disolviera en DCM

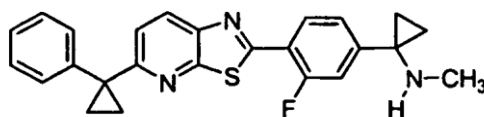
(3 ml); a esta se añadió bromuro de tetrabutilamonio (8 mg, 27 μ mol), agua (269 μ l, 269 μ mol) y azida de sodio (21,0 mg, 323 μ mol) a 0 °C antes de que se agitara durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con 75 ml de DCM, se añadió a un embudo de separación, se repartió con agua, se lavó dos veces con 50 ml de agua, se separó, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró mediante evaporador rotatorio dando azida de 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)benzoilo. EM (IEP) m/z: Calculado: 415,1; Observado: 416,0 ($M^+ + 1$).

Etapa 2

Se disolvió azida de 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)benzoilo se disolvió en DCM (3 ml) antes de añadir ácido trifluoracético (41,4 μ l, 538 μ mol) a temperatura ambiente; la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 80 °C para efectuar la transposición. La mezcla de reacción se diluyó con 75 ml de DCM, se añadió a un embudo de separación, se repartió con bicarbonato sódico (saturado, acuoso), se lavó 2 veces con 50 ml de bicarbonato sódico (saturado, acuoso), se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró mediante evaporador rotatorio dando 2,2,2-trifluoro-N-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)acetamida como un sólido amarillo después de cromatografía ultrarrápida. EM (IEP) m/z: Calculado: 457,1; Observado: 458,0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 119

Síntesis de 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-N-metilciclopropanamina



Etapa 1

A una solución de 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)ciclopropanamina (0,108 g, 0,270 mmol) en cloruro de metileno (1,3 ml) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,088 g, 0,4 mmol) y trietilamina (0,053 ml, 0,37 mmol) y se calentó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 10% a 20%/hexanos proporcionó 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)ciclopropilcarbamato de *tert*-butilo como un sólido amarillo amorfo. EM (IEP) m/z: Calculado: 501,6; Observado: 502,1 ($M^+ + 1$).

Etapa 2

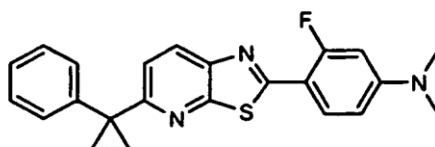
Una solución de 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)ciclopropilcarbamato de *tert*-butilo (0,077 g, 0,15 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,8 ml) bajo argón se enfrió hasta 0 °C y se añadió hidruro sódico, dispersión al 60% en aceite mineral (0,009 g, 0,21 mmol). Después de agitar durante 10 min, se añadió yodometano (0,014 ml, 0,23 mmol), y la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 5% a 20%/hexanos proporcionó (1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]-tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-ciclopropilo) metilcarbamato de *tert*-butilo como un sólido amorfo amarillo claro. EM (IEP) m/z: Calculado: 515,6; Observado: 516,2 ($M^+ + 1$).

Etapa 3

A una solución de 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)ciclopropilo(metil)carbamato de *tert*-butilo (0,03 g, 0,058 mmol) en cloroformo (0,5 ml) se añadió ácido trifluoracético (0,5 ml, 6,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el producto bruto resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa proporcionando 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-N-metilciclopropanamina como un sólido amorfo blanco. EM (IEP) m/z: Calculado: 415,5; Observado: 416,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 120

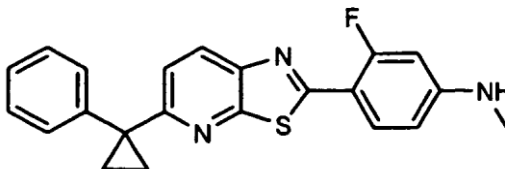
Síntesis de 3-fluoro-N,N-dimetil-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)anilina



Se disolvió 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenil)acetamida (80 mg, 0,175 mmol) en THF (1,7 ml) antes de que se añadieran yoduro de metilo (13 μ l, 0,210 mmol) y diisopropilamida de litio (175 μ l, 0,350 mmol) y se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con 75 ml de DCM, se añadió a un embudo de separación, se repartió con bicarbonato sódico (saturado, acuoso), se lavó 2 veces con 50 ml de agua, se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró mediante evaporador rotatorio dando el compuesto del epígrafe después de cromatografía ultrarrápida. EM (IEP) *m/z*: Calculado: 389,1; Observado: 390,1 (M^+ +1).

Ejemplo 121

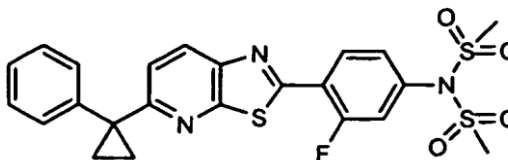
Síntesis de 3-fluoro-*N*-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]thiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)anilina



El compuesto del epígrafe se obtuvo después de separación por cromatografía ultrarrápida a partir de 3-fluoro-*N,N*-dimetil-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]thiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)anilina. EM (IEP) *m/z*: Calculado: 375; Observado: 376,1 (M^+ +H).

Ejemplo 122

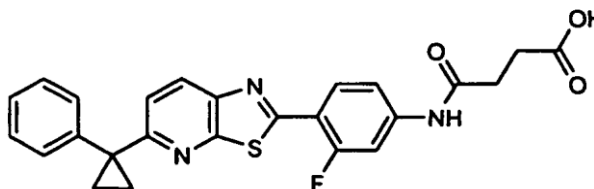
15 **Síntesis de *N*-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]thiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenil)-*N*-(metilsulfonyl) metano sulfonamida**



20 A 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)benzenamina (34 mg, 0,094 mmol) se añadió DCM (0,9 ml), trietilamina (26 μ l, 0,188 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (11 μ l, 0,141 mmol) antes de que se agitara a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de DCM, se añadió a un embudo de separación, se repartió con NaOH 5 N (acuoso), se lavó tres veces con 75 ml de NaOH 5 N (acuoso), se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró mediante evaporador rotatorio hasta el compuesto del epígrafe. EM (IEP) *m/z*: Calculado: 517,1; Observado: 518,0 (M^+ +1).

Ejemplo 123

25 **Síntesis de ácido 4-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]thiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenil)amino)-4-oxobutanoico**

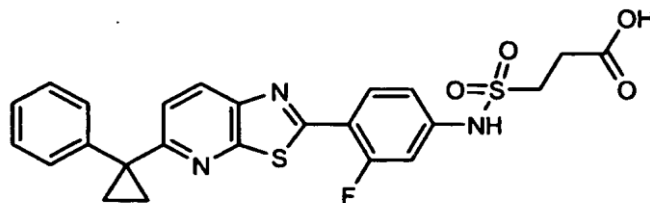


Etapas 1

30 Se disolvió 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)benzenamina (140 mg, 0,387 mmol) en THF (3,9 ml) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (270 μ l, 1,55 mmol) antes de que se añadiera 4-cloro-4-oxobutanoato de metilo (189 μ l, 1,55 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de DCM, se añadió a un embudo de separación, se repartió con agua, se lavó 2 veces con 50 ml de bicarbonato sódico (saturado, acuoso), se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró mediante evaporador rotatorio dando 4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenilamino)-4-oxobutanoato de metilo después de cromatografía ultrarrápida. EM (IEP) *m/z*: Calculado: 475,1; Observado: 476,4 (M^+ +1).

Etapa 2

- 5 A 4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-fenilamino)-4-oxobutanoato de metilo (123 mg, 0,259 mmol) se añadió THF/ agua (4:1) (2,587 ml, 0,259 mmol) e hidróxido de litio hidratado (33 mg, 0,776 mmol) antes de que se agitara a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, se trituró con agua, se filtró, se lavó con agua, y se secó en un horno a vacío dando el compuesto del epígrafe. EM (IEP) m/z: Calculado: 461,1; Observado: 462,0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 124**Síntesis de ácido 3-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)sulfamoil)propanoico**10 Etapa 1

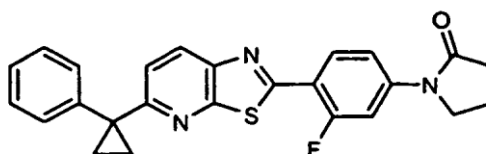
- 15 A 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencenammina (50 mg, 0,138 mmol) se añadió DCM (1,4 ml), piridina (0,112 ml) y 3-(clorosulfonil)-propanoato de metilo (52 mg, 0,277 mmol) antes de que se agitara a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de DCM, se añadió a un embudo de separación, se repartió con agua, se lavó dos veces con 50 ml de agua, se separó, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró mediante evaporador rotatorio dando '3-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)-[1,3]thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)sulfamoil)propanoato de metilo después de cromatografía ultrarrápida. EM (IEP) m/z: Calculado: 511,1; Observado: 512,0 ($M^+ + 1$).

Etapa 2

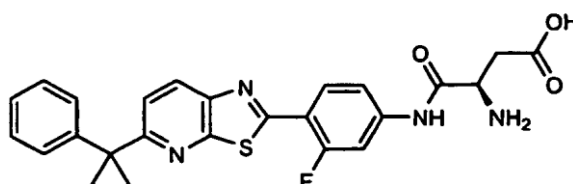
- 20 A '3-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)sulfamoil)propanoato de metilo (35 mg, 0,068 mmol) se añadió THF/agua (4:1) (0,684 ml) e hidróxido de litio hidratado (11 mg, 0,274 mmol) antes de que se agitara a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el THF, se acidificó con HCl 5 N, se filtró, se lavó con agua, y se secó en un horno a vacío dando el compuesto del epígrafe. EM (IEP) m/z: Calculado: 497,1; Observado: 498,0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 125

- 25 **Síntesis de 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-2-pirrolidinona**



- 30 Se disolvió 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencenammina (110 mg, 0,304 mmol) en 4-bromobutanoato de etilo (59 mg, 0,304 mmol) antes de que se colocara en el microondas durante 60 min a 140 °C. El compuesto del epígrafe se obtuvo después de cromatografía ultrarrápida. EM (IEP) m/z: Calculado: 429,1; Observado: 430,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 126**Síntesis de N-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-D-alfa-asparagina, sal TFA**

Etapa 1

- 5 A ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonil)succínico (1,93 g, 8,28 mmol) se añadió acetato de etilo (8,3 ml) y *N*-((isopropilimino)metilen)propan-2-amina (2,59 ml, 16,6 mmol) antes de que se agitara a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de éter dietílico, se añadió a un embudo de separación, se repartió con bicarbonato sódico (saturado, acuoso), se lavó dos veces con 50 ml de bicarbonato sódico (saturado, acuoso), se separó, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró mediante evaporador rotatorio dando 2,5-dioxo-tetrahidrofurano-3-ilcarbamato de (R)-terc-butilo. EM (IEP) m/z: Calculado: 215,1; Observado: 238,4 ($M^+ + Na$).

Etapa 2

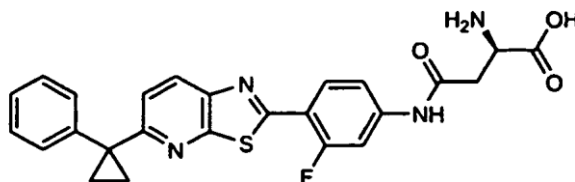
- 10 A 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)bencenamina (206 mg, 0,570 mmol) y 2,5-dioxo-tetrahidrofurano-3-ilcarbamato de (R)-terc-butilo (123 mg, 0,570 mmol) se añadió benceno (5,7 ml) y ácido acético (163 μ l, 2,85 mmol) antes de que se agitara a 80 °C durante 1 h. Los dos regioisómeros se separaron por SFC (Columna: Princeton Piridina, Fase móvil: CO₂ líquido/MeOH 60:40) dando ácido (3R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenilamino)-4-oxobutanoico y su regioisómero. EM (IEP) m/z: Calculado: 576,2; Observado: 577,1 ($M^+ + H$).

Etapa 3

- 15 Se disolvió ácido (3R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenilamino)-4-oxobutanoico (140 mg, 0,243 mmol) en DCM (1 ml) antes de que se enfriara hasta 0 °C y se añadió TFA (18 μ l); esto se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante 1 h antes de concentrar dando el compuesto del epígrafe. EM (IEP) m/z: Calculado: 476,1; Observado: 477,1 ($M^+ + H$).

Ejemplo 127

Síntesis de *N*-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-D-asparagina, sal TFA

**Etapa 1**

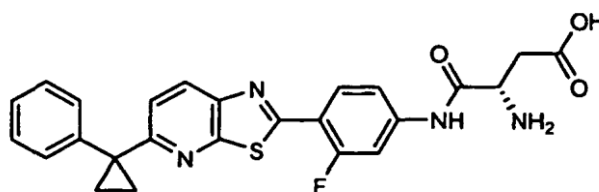
- 25 Se obtuvo ácido (2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenilamino)-4-oxobutanoico después de separación por SFC (Columna: Princeton Piridina, Fase móvil: CO₂ líquido/MeOH 60:40) en ácido (3R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenilamino)-4-oxobutanoico. EM (IEP) m/z: Calculado: 576; Observado: 577,1 ($M^+ + H$).

Etapa 2

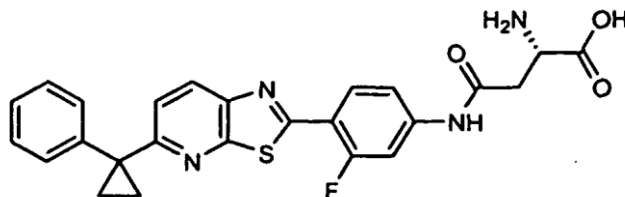
- 30 Se añadió a ácido (2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenilamino)-4-oxobutanoico (65 mg, 0,113 mmol) DCM (2 ml) antes de que se enfriara hasta 0 °C y se añadió TFA (18 μ l); la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h antes de que concentrara dando el compuesto del epígrafe. EM (IEP) m/z: Calculado: 476; Observado: 477,1 ($M^+ + H$).

Ejemplo 128

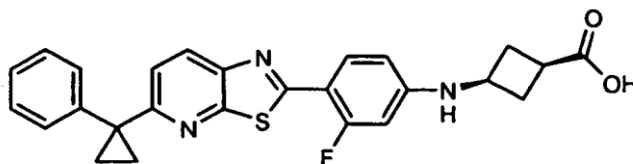
Síntesis de *N*-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-L-alfa-asparagina, sal TFA



El compuesto del epígrafe se preparó en un procedimiento similar al de *N*-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-D-alfa-asparagina, sal TFA anterior. EM (IEP) m/z: Calculado: 476,1; Observado: 477,0 ($M^+ + H$).

Ejemplo 129**Síntesis de *N*-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenil)-L-asparagina**

El compuesto del epígrafe se preparó en un procedimiento similar al de *N*-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenil)-D-asparagina, sal TFA anterior. EM (IEP) *m/z*: Calculado: 476,1; Observado: 477,1 ($M^+ + H$).

Ejemplo 130**Síntesis de ácido *cis*-3-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenil)amino) ciclobutano carboxílico****Etapas 1**

A 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)bencenamina (183 mg, 0,506 mmol) y ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (63,5 mg, 0,557 mmol) en DCM (2,5 ml) y trietilamina (212 μ l, 1,519 mmol) se añadió cloruro de titanio(IV) en DCM (0,759 ml, 0,759 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se suspendió en agua, se filtró, se lavó con agua y se secó en un horno a vacío dando ácido 3-((3-fluoro-4-(5-(1-fenil-ciclopropilo)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenil)amino)ciclobutanocarboxílico como sólido amarillo. EM (IEP) *m/z*: Calculado: 459,1; Observado: 460,4 ($M^+ + H$).

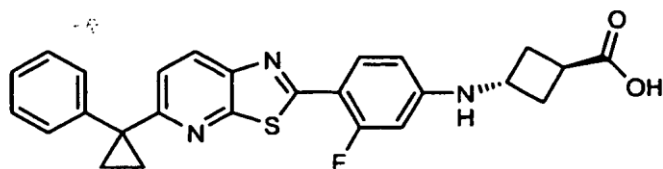
Etapas 2

A ácido 3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-fenilamino)-ciclobutanocarboxílico (230 mg, 0,501 mmol) se añadió metanol (5,0 ml) y cloruro de tionilo (37 μ l, 0,501 mmol) antes de que se agitara a temperatura ambiente durante 30 min; la mezcla de reacción se concentró, y los diastereómeros se separaron por SFC (Columna: ChiralPak AS-H, Fase móvil: CO_2 líquido /MeOH al 20% con dietilamina; luego Columna: Princeton Piridina, Fase móvil: CO_2 líquido/MeOH al 12%) dando *cis*-3-((3-fluoro-4-(5-(1-fenil-ciclopropilo)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenil)amino)-ciclobutanocarboxilato de metilo. EM (IEP) *m/z*: Calculado: 473,2; Observado: 474,1 ($M^+ + H$).

Etapas 3

Se disolvió *cis*-3-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenil)amino)ciclobutanocarboxilato de metilo (2,0 mg, 4,2 μ mol) en THF (42 μ l) antes de añadir hidróxido sódico 0,1 N (42 μ l, 4,2 μ mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N, se diluyó con THF, se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró dando el compuesto del epígrafe. EM (IEP) *m/z*: Calculado: 459,1; Observado: 460,0 ($M^+ + H$).

Ejemplo 131**Síntesis de ácido *trans*-3-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenil)amino) ciclobutanocarboxílico**



Etapa 1

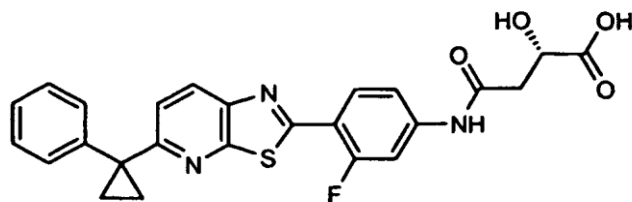
- Se obtuvo trans-3-((3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)amino)ciclobutanocarboxilato de metilo después de separación por SFC (Columna: ChiralPak AS-H, Fase móvil: CO₂ líquido/MeOH al 20% con dietilamina; luego Columna: Princeton Piridina, Fase móvil: CO₂ líquido/ MeOH al 12%) en cis-3-((3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)amino)ciclobutanocarboxilato de metilo. EM (IEP) m/z: Calculado: 473,2; Observado: 474,1 (M⁺+H).

Etapa 2

- Se disolvió trans-3-((3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)amino)ciclobutanocarboxilato de metilo (2,0 mg, 4,2 μmol) en THF (0,422 ml) antes de que se añadiera hidróxido sódico 0,1 N (169 μl, 17 μmol) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N, se diluyó con THF, se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró dando el compuesto del epígrafe. EM (IEP) m/z: Calculado: 459,1; Observado: 460,0 (M⁺+H).

Ejemplo 132

- Síntesis de ácido (2S)-4-((3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)amino)-2-hidroxi-4-oxobutanoico**



Etapa 1

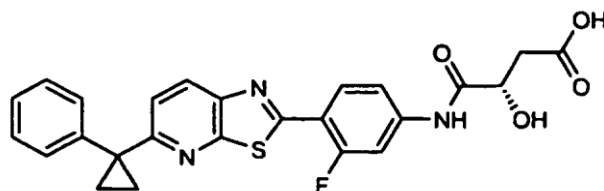
- A 3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencenamina (70 mg, 0,194 mmol) y anhídrido (S)-(-)-2-acetoxisuccínico (34 mg, 213 μmol) se añadió benceno (1,9 ml) y ácido acético (55 μl, 0,968 mmol) antes de que se agitara a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró antes de que se separaran los regioisómeros por SFC (Columna: Chiralpak IC, Fase móvil: CO₂ líquido/MeOH al 40%) dando ácido (2S)-2-acetoxi-4-(3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)-tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenilamino)-4-oxobutanoico. EM (IEP) m/z: Calculado: 519,1; Observado: 520,1 (M⁺+H).

Etapa 2

- Se disolvió ácido (2S)-2-acetoxi-4-(3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenilamino)-4-oxobutanoico (7,0 mg, 13 μmol) en THF (135 μl, 13 μmol) antes de que se añadiera hidróxido sódico 0,1 N (404 μl, 40 μmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró dando ácido (2S)-4-((3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)amino)-2-hidroxi-4-oxobutanoico después de purificación por CL preparativa. EM (IEP) m/z: Calculado: 476,1; Observado: 477,7 (M⁺+H).

Ejemplo 133

Síntesis de ácido (3S)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenilamino)-3-hidroxi-4-oxobutanoico



Etapla 1

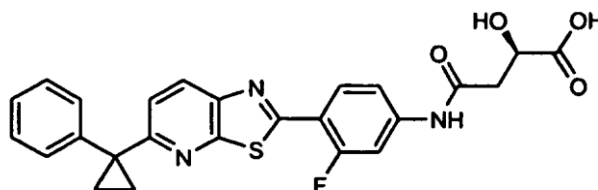
Se obtuvo ácido (3S)-3-Acetoxi-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiázolo[5,4-b]piridin-2-il)fenilamino)-4-oxobutanoico después de separación por SFC (Columna: Chiralpak IC, Fase móvil: CO₂ líquido/MeOH al 40%) en ácido (2S)-2-acetoxi-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiázolo[5,4-b]piridin-2-il)fenilamino)-4-oxobutanoico en el Ejemplo 132 anterior. EM (IEP) m/z: Calculado: 519,1; Observado: 520,1 (M⁺+H).

Etapla 2

Se disolvió ácido (3S)-3-acetoxi-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiázolo[5,4-b]piridin-2-il)fenilamino)-4-oxobutanoico (65 mg, 0,125 mmol) en THF (1,3 ml) antes de que se añadiera hidróxido sódico 0,1 N (3,75 ml, 0,375 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h; la reacción no llegó hasta finalización, por lo que se añadió más NaOH y se agitó durante otras 4 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el THF, se acidificó con HCl 2N para triturar el producto, se filtró, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío dando el compuesto del epígrafe. EM (IEP) m/z: Calculado: 477,1; Observado: 477,7 (M⁺+H).

Ejemplo 134

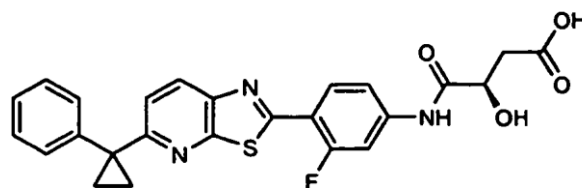
Síntesis de ácido (2R)-4-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiázolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)amino)-2-hidroxi-4-oxobutanoico



El compuesto del epígrafe se preparó en un procedimiento similar al de ácido (2S)-4-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiázolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)amino)-2-hidroxi-4-oxobutanoico anterior. EM (IEP) m/z: Calculado: 477,1; Observado: 478,0 (M⁺+H).

Ejemplo 135

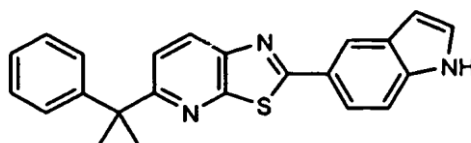
Síntesis de ácido (3R)-4-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiázolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)amino)-3-hidroxi-4-oxobutanoico



El compuesto del epígrafe se preparó en un procedimiento similar al de ácido (3S)-4-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiázolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)amino)-2-hidroxi-4-oxobutanoico anterior. EM (IEP) m/z: Calculado: 477,1; Observado: 478,0 (M⁺+H).

Ejemplo 136

Síntesis de 2-(1H-indol-5-il)-5-(1-fenilciclopropil)tiázolo[5,4-b]piridina

Etapla 1

Una mezcla de 3-amino-6-(1-fenilciclopropil)piridin-2(1H)-iona (750 mg, 3,10 mmol), ácido 1H-indol-5-carboxílico (499 mg, 3,10 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidratado (474 mg, 3,10 mmol), y clorhidrato de N1-

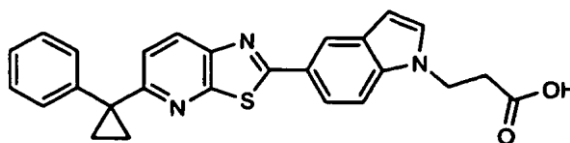
((etilimino)metilen)-*N*3,*N*3-dimetilpropano-1,3-diamina (593 mg, 3,10 mmol) en DMF (3,1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de EtOAc, se añadió a un embudo de separación, se repartió con agua, se lavó dos veces con 50 ml de agua, se separó, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró mediante evaporador rotatorio dando *N*-(2-mercapto-6-(1-fenilciclopropil)piridin-3-il)-1*H*-indol-5-carboxamida. EM (IEP) *m/z*: Calculado: 385,1; Observado: 386,4 ($M^+ + H$).

Etapa 2

A *N*-(2-mercapto-6-(1-fenilciclopropil)piridin-3-il)-1*H*-indol-5-carboxamida (360 mg, 0,934 mmol) se añadió tolueno (9,3 ml) y ácido canfosulfónico (195 mg, 0,841 mmol) antes de que se calentara hasta 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de DCM, se añadió a un embudo de separación, se repartió con bicarbonato sódico (saturado, acuoso), se lavó una vez con 50 ml de bicarbonato sódico (saturado, acuoso), se separó, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró mediante evaporador rotatorio dando el compuesto del epígrafe después de cromatografía ultrarrápida. EM (IEP) *m/z*: Calculado: 367,1; Observado: 368,1 ($M^+ + H$).

Ejemplo 137

Síntesis de ácido 3-(5-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-1*H*-indol-1-il)propanoico



Etapa 1

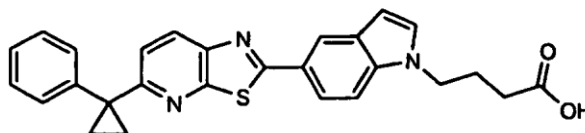
A 2-(1*H*-indol-5-il)-5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-*b*]piridina (90 mg, 0,245 mmol) se añadió acetonitrilo (2,4 ml), acrilato de etilo (80 µl, 735 µmol) y carbonato de cesio (160 mg, 0,490 mmol) antes de que se agitara a temperatura ambiente durante 3 h; la mezcla de reacción se inactivó con HCl 2*N*, se concentró y se diluyó con 75 ml de EtOAc, se añadió a un embudo de separación, se repartió con agua, se lavó una vez con 50 ml de agua, se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró mediante evaporador rotatorio dando 3-(5-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-1*H*-indol-1-il)propanoato de etilo.

Etapa 2

Se disolvió 3-(5-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-1*H*-indol-1-il)propanoato de etilo en THF acuoso (3 ml) antes de que se añadiera hidróxido de litio (18 mg, 0,735 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el THF, se acidificó con HCl 2*N*, se filtró, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanquecino. EM (IEP) *m/z*: Calculado: 439,1; Observado: 439,8 ($M^+ + H$).

Ejemplo 138

Síntesis de ácido 4-(5-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-1*H*-indol-1-il)butanoico



Etapa 1

Se disolvió 2-(1*H*-Indol-5-il)-5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-*b*]piridina (80 mg, 0,218 mmol) en DMF (1,1 ml) antes de que se añadiera carbonato de cesio (156 mg, 0,479 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h; a la mezcla de reacción se añadió 4-bromobutanoato de metilo (43 mg, 239 µmol) antes de agitar durante 20 h a 80 °C. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de DCM, se añadió a un embudo de separación, se repartió con agua, se lavó una vez con 50 ml de agua, se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró mediante evaporador rotatorio dando 4-(5-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-1*H*-indol-1-il)butanoato de metilo después de cromatografía ultrarrápida. EM (IEP) *m/z*: Calculado: 467,2; Observado: 468,4 ($M^+ + H$).

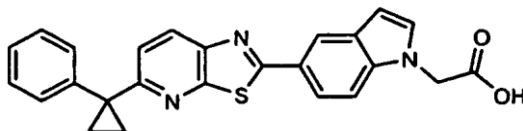
Etapa 2

Se disolvió 4-(5-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-1*H*-indol-1-il)butanoato de metilo (63 mg, 0,135 mmol) en THF (1,3 ml) antes de que se añadiera hidróxido de litio, monohidratado (11 mg, 0,269 mmol) y se agitó a

temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, se acidificó con HCl 2N, se filtró, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío dando el compuesto del epígrafe. EM (IEP) m/z: Calculado: 453,2; Observado: 453,8 ($M^+ + H$).

Ejemplo 139

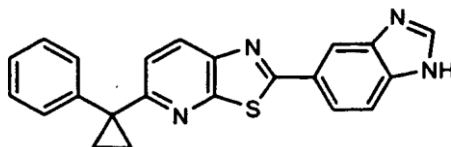
5 Síntesis de ácido (5-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1H-indol-1-il)acético



El compuesto del epígrafe se preparó en un procedimiento similar al de ácido 4-(5-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1H-indol-1-il)butanoico anterior. EM (IEP) m/z: Calculado: 425,1; Observado: 425,8 ($M^+ + H$).

10 Ejemplo 140

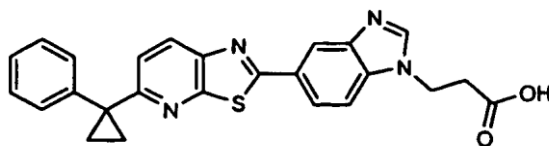
Síntesis de 2-(1H-benzimidazol-5-il)-5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina



El compuesto del epígrafe se preparó en un procedimiento similar al de 2-(1H-indol-5-il)-5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridina. EM (IEP) m/z: Calculado: 368,1; Observado: 369,1 ($M^+ + H$).

15 Ejemplo 141

Síntesis de ácido 3-(5-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1H-benzimidazol-1-il)propanoico



Etapas 1

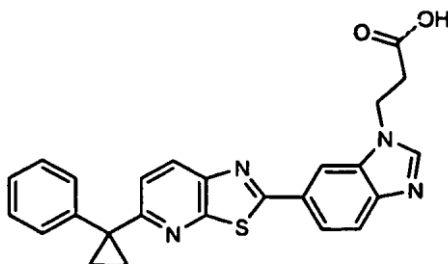
20 A 2-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridina (100 mg, 0,271 mmol) se añadió acetonitrilo (2,7 ml) antes de que se añadieran 7-metil-1,5,7-triazabicyclo(4,4,0)dec-5-eno (1,949 μ l, 0,014 mmol) y acrilato de etilo (36,2 μ l, 0,326 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h dando una mezcla 2:1 de regioisómeros. Se obtuvo 3-(5-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propanoato de etilo después de separación de regioisómeros por SFC (Columna: ChiralPak AD-H; Fase móvil: 50:50 CO_2 líquido/isopropanol con isopropilamina al 0,2%). EM (IEP) m/z: Calculado: 468,2; Observado: 469,2 ($M^+ + H$).

25 Etapas 2

30 Se disolvió 3-(6-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propanoato de etilo (27 mg, 0,058 mmol) en piridina (576 μ l) antes de que se añadiera (30,8 mg, 0,230 mmol) y se agitó a 100 °C durante 36 h tiempo durante el cual se añadió más LiI (60 mg). La mezcla de reacción se diluyó con 75 ml de EtOAc, se añadió a un embudo de separación, se repartió con bicarbonato sódico (saturado, acuoso), se lavó dos veces con 50 ml de bicarbonato sódico (saturado, acuoso) y se separó antes de acidificar la fase acuosa se acidificó hasta pH 3 con HCl 5 N y se extrajo 2 veces con 75 ml de EtOAc, se secó sobre sulfato sódico y se concentró mediante evaporador rotatorio dando el compuesto del epígrafe. EM (IEP) m/z: Calculado: 440,1; Observado: 440,8 ($M^+ + H$).

Ejemplo 142

Síntesis de ácido 3-(6-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1H-benzimidazol-1-il)propanoico

Etapas 1

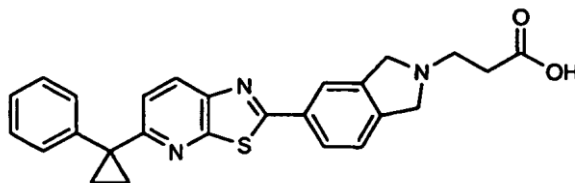
Se obtuvo 3-(6-(5-(1-phenylcyclopropyl)thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propanoato de etilo después de separación por SFC (Columna: ChiralPak AD-H; Fase móvil: CO₂ líquido 50:50/isopropanol con isopropilamina al 0,2%) en 3-(6-(5-(1-phenylcyclopropyl)thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propanoato de etilo. EM (IEP) m/z: Calculado: 468,2; Observado: 469,2 (M⁺+H).

Etapas 2

El compuesto del epígrafe se preparó en un procedimiento similar al de ácido 3-(5-(5-(1-phenylcyclopropyl)[1,3]thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl)propanoico anterior. EM (IEP) m/z: Calculado: 440,1; Observado: 440,8 (M⁺+H).

Ejemplo 143

Síntesis de ácido 3-(5-(5-(1-phenylcyclopropyl)[1,3]thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-yl)propanoico

Etapas 1

A 3-amino-6-(1-phenylcyclopropyl)piridin-2(1H)-tione (106 mg, 0,437 mmol) se añadió ácido 2-(terc-butoxicarbonil)isoindolin-5-carboxílico (115 mg, 0,437 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidratado (67,0 mg, 0,437 mmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (84 mg, 0,437 mmol) y DMF (437 µl) antes de que se agitara a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol antes de que se hiciera pasar a través de un cartucho de resina de intercambio iónico dando 5-(6-(1-phenylcyclopropyl)-2-tio-1,2-dihidropiridin-3-ilcarbamoil)isoindolin-2-carboxilato de terc-butilo después de concentrar. EM (IEP) m/z: Calculado: 487,2; Observado: 488,4 (M⁺+H).

Etapas 2

Se disolvió 5-(6-(1-phenylcyclopropyl)-2-tio-1,2-dihidropiridin-3-ilcarbamoil)isoindolin-2-carboxilato de terc-butilo (213 mg, 0,437 mmol) en tolueno (4,4 ml) antes de que se añadiera ácido canfosulfónico (91 mg, 0,393 mmol) y se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con 75 ml de EtOAc, se añadió a un embudo de separación, se repartió con bicarbonato sódico (saturado, acuoso), se lavó con bicarbonato sódico (saturado, acuoso), se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró mediante evaporador rotatorio dando 2-(isoindolin-5-il)-5-(1-phenylcyclopropyl)-thiazolo[5,4-b]piridina después de cromatografía ultrarrápida. EM (IEP) m/z: Calculado: 369,1; Observado: 370,4 (M⁺+H).

Etapas 3

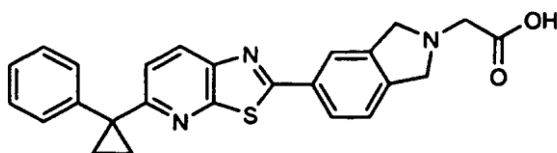
Se disolvió 2-(isoindolin-5-il)-5-(1-phenylcyclopropyl)thiazolo[5,4-b]piridina (75 mg, 0,203 mmol) en metanol (2,0 ml) y DCM (1 ml) antes de que se añadieran acrilato de etilo (27,1 µl, 0,244 mmol) y 1-metil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-pirrido[1,2-a]pirimidina (1,457 µl, 10,15 µmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se obtuvo 3-(5-(5-(1-phenylcyclopropyl)-thiazolo[5,4-b]piridin-2-yl)isoindolin-2-yl)propanoato de metilo después de purificación por cromatografía ultrarrápida. EM (IEP) m/z: Calculado: 455,2; Observado: 456,4 (M⁺+H).

Etapas 4

Se disolvió 3-(5-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)isoindolin-2-il)propanoato de metilo (42 mg, 0,092 mmol) en THF (0,738 ml) y agua (0,184 ml) antes de que se añadiera hidróxido de litio monohidratado (2,56 µl, 0,092 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se acidificó con 1 N HCl, se filtró, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío dando el compuesto del epígrafe. EM (IEP) m/z: Calculado: 441,2; Observado: 442,2 ($M^+ + H$).

Ejemplo 144

Síntesis de ácido (5-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)acético



Etapas

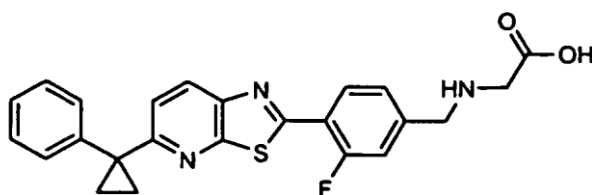
- 10 Se disolvió 2-(isoindolin-5-il)-5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridina (97 mg, 0,263 mmol) en DCM (2,625 ml) y diisopropiletilamina (91 µl, 0,525 mmol) antes de que se añadiera bromoacetato de metilo (48,5 µl, 0,525 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se obtuvo 2-(5-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)isoindolin-2-il)acetato de metilo después de purificación por cromatografía ultrarrápida. EM (IEP) m/z: Calculado: 441,2; Observado: 442,4 ($M^+ + H$).

15 Etapas

- Se disolvió 2-(5-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)isoindolin-2-il)acetato de metilo (17 mg, 0,039 mmol) en THF (308 µl) y agua (77 µl) antes de que se añadiera hidróxido de litio monohidratado (1 mg, 0,039 mmol) y se agitó a 65 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se acidificó con HCl 1 N y se filtró. El sólido se disolvió en DMSO y eluyó a través de una frita dando el compuesto del epígrafe después de concentrar. EM (IEP) m/z: Calculado: 427,1; Observado: 427,9 ($M^+ + H$).

Ejemplo 145

Síntesis de N-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencil)glicina



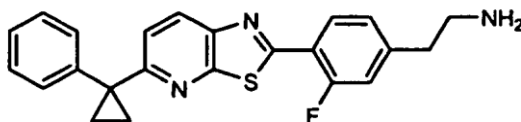
- 25 Se disolvió clorhidrato del éster etílico de glicina (224 mg, 1,602 mmol) en MeOH (4,0 ml) y cloroformo (4,0 ml) antes de que se añadiera diisopropiletilamina (279 µl, 1,602 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadieron entonces 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)-thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (300 mg, 0,801 mmol) y triacetoxihidrobórato sódico (340 mg, 1,602 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de EtOAc, se añadió a un embudo de separación, se repartió con bicarbonato sódico (saturado, acuoso), se lavó una vez con 50 ml de cloruro amónico (saturado, acuoso), se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró mediante evaporador rotatorio dando 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencilamino)acetato de etilo después de cromatografía ultrarrápida. EM (IEP) m/z: Calculado: 461,2; Observado: 461,9 ($M^+ + H$).

Etapas

- 35 Se disolvió 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencilamino)acetato de etilo (80 mg, 0,173 mmol) en THF (1,4 ml) y agua (347 µl) antes de que se añadiera hidróxido de litio monohidratado (21,82 mg, 0,520 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, se acidificó hasta pH 7 con HCl 1 N, se filtró y se lavó con agua, DMSO, luego agua y se secó en un horno de vacío dando el compuesto del epígrafe. EM (IEP) m/z: Calculado: 433,1; Observado: 433,8 ($M^+ + H$).

Ejemplo 146

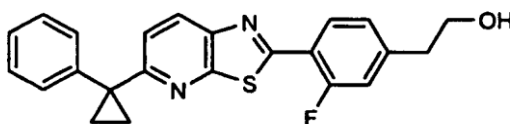
- 40 Síntesis de 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanamina

**Etapla 1**

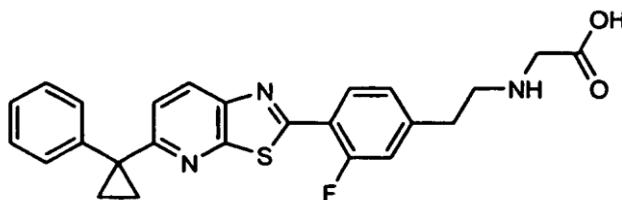
- 5 A 3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)benzaldehído (1,42 g, 3,79 mmol) se añadió ácido acético (12,6 ml), nitrometano (1,44 ml, 26,5 mmol) y amonio acetato de (0,731 g, 9,48 mmol) antes de que se agitara a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El producto se trituroó con agua y se filtró, se lavó con agua, y se secó en un horno de vacío dando 2-(2-fluoro-4-(2-nitrovinil)fenil)-5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b] piridina. EM (IEP) m/z: Calculado: 417,1; Observado: 418,4 ($M^+ + H$).

Etapla 2

- 10 A 2-(2-fluoro-4-(2-nitrovinil)fenil)-5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridina (0,788 g, 1,89 mmol) se añadió THF (9,44 ml), metanol (9,44 ml), agua (9,44 ml) y ácido acético (9,44 ml) antes de que se añadiera cinc (0,987 g, 15,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 65 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró, se neutralizó con NaHCO_3 acuoso y se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró, se filtró, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío dando el compuesto del epígrafe después de purificación por CL preparativa. EM (IEP) m/z: Calculado: 389,1; Observado: 380,1 ($M^+ + H$).

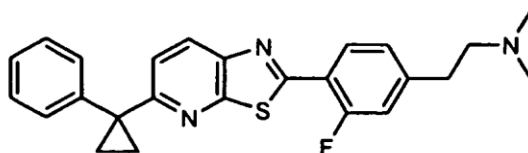
Ejemplo 147**Síntesis de 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-fenil)etanol**

- 20 El compuesto del epígrafe se obtuvo después de separación por cromatografía ultrarrápida en 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanamina. EM (IEP) m/z: Calculado: 390,1; Observado: 391,1 ($M^+ + H$).

Ejemplo 148**Síntesis de N-(2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-fenil)etil)glicina**

- 25 A 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-etanamina (83 mg, 0,213 mmol) se añadió ácido glicólico monohidratado (39 mg, 0,426 mmol) y DCM (1 ml) antes de que se agitara durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró antes de añadir ácido clorhídrico concentrado (2,13 ml, 4,26 mmol) y se calentó hasta reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con 75 ml de DCM, se añadió a un embudo de separación, se repartió con agua, se lavó una vez con 50 ml de agua, se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró mediante evaporador rotatorio dando el compuesto del epígrafe después de CL preparativa. EM (IEP) m/z: Calculado: 447,1; Observado: 448,1 ($M^+ + H$).
- 30

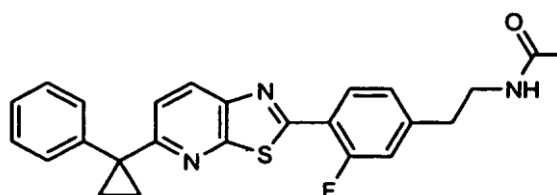
Ejemplo 149**Síntesis de 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-N,N-dimetiletanamina**



A 2-(3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanamina (70 mg, 0,18 mmol) se añadió cloroformo (9 ml), metanol (9 ml) y formaldehído en agua (15 mg, 0,18 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (76 mg, 359 μ mol) a temperatura ambiente antes de que se agitara durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se diluyó con 100 ml de DCM, se añadió a un embudo de separación, se repartió con bicarbonato sódico (saturado, acuoso), se lavó dos veces con 50 ml de bicarbonato sódico (saturado, acuoso), se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró mediante evaporador rotatorio dando el compuesto del epígrafe después de cromatografía ultrarrápida. EM (IEP) m/z: Calculado: 417,2; Observado: 418,1 ($M^+ + H$).

Ejemplo 150

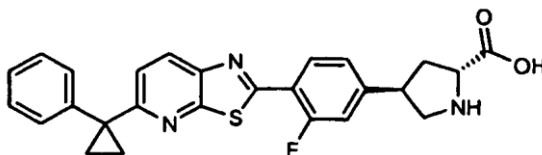
Síntesis de N-(2-(3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)[1,3]thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etil)acetamida



Se disolvió 2-(3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-etanamina (90 mg, 0,23 mmol) en THF (2,3 ml) antes de que se añadiera cloruro de acetilo (33 μ l, 0,462 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de DCM, se añadió a un embudo de separación, se repartió con bicarbonato sódico (saturado, acuoso), se lavó dos veces con 75 ml de bicarbonato sódico (saturado, acuoso), se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró mediante evaporador rotatorio dando el compuesto del epígrafe después de purificación por CL preparativa. EM (IEP) m/z: Calculado: 431,1; Observado: 432,1 ($M^+ + H$).

Ejemplo 151

Síntesis de ácido (2R,4R)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)pirrolidin-2-carboxílico



Etapas 1

Se trató 4-(3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4R)-1-terc-butil 2-metilo (0,092 g, 0,16 mmol) en 2 ml de DCM se trató con ácido trifluoracético (0,25 ml, 3,2 mmol). Después de 4 h, la reacción se concentró a vacío y se secó a vacío.

Etapas 2

El aceite amarillo resultante se trató con 2 ml de $CHCl_3$ y trietilamina (0,11 ml, 0,80 mmol), se selló y se calentó hasta 70 °C durante la noche. La reacción se repartió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y DCM. La fase orgánica se extrajo 2 x DCM. Se secaron los orgánicos reunidos sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró dando un sólido naranja. Este material se trató con terc-butóxido sódico (0,031 g, 0,32 mmol) y 2 ml de MeOH anhidro y se dejó agitar durante la noche. La suspensión se selló entonces y se calentó hasta 60 °C durante 3 h. Se añadió hidróxido sódico (0,32 ml, 0,32 mmol) y la reacción se calentó hasta 60 °C para completar la hidrólisis. La reacción se enfrió y se eliminó el disolvente, y los sólidos se trataron con 0,64 ml de HCl 1N y 2-3 ml de tampón fosfato 1M pH 6. Después de agitar 10 min, la mezcla se filtró aclarando 1 x 1 ml de agua y 1 x 1 ml de EtOH. El sólido amarillo se secó y se purificó por RPHPLC (Phenomenex Luna 5 μ m C8 (2), 150x21,2 mm, A= ácido fórmico al 0,1% en agua, B= ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo) dando ácido (2R,4R)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-phenilciclopropil)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)pirrolidin-2-carboxílico. EM (IEP) m/z: Calculado: 459,1; Observado: 460,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplos biológicos

Ejemplo 1

Ensayo *in vitro*

- La actividad de compuestos de la invención se determinó por un ensayo basado en la formación de imágenes de células que mide el grado de internalización de receptor hS1P1 y un ensayo de movilización de Ca^{2+} que mide el nivel de activación de receptor SIP. El ensayo de internalización del receptor se empleó para determinar la potencia y eficacia de compuestos en el receptor hS1P1, mientras que el ensayo de movilización de Ca^{2+} se usó para determinar la selectividad entre diferentes receptores SIP y la actividad en receptores SIP a partir de especies tales como rata, perro y macaco cangrejero.
- El ensayo de internalización del receptor hS1P1 se llevó a cabo usando una línea celular U2OS que expresa proteína quimérica hS1P1-eGFP (Thermo Scientific, Soeborg, Dinamarca). Tras el tratamiento del compuesto, el receptor hS1P1 se internalizó en el citoplasma y formó endosomas que contienen GFP. Este evento se detectó por un microscopio automatizado, ArrayScan (Thermo Scientific Cellomics, Pittsburg) y el grado de internalización del receptor se cuantificó contando endosomas que contienen GFP fluorescentes verdes por célula. En este ensayo, células U2OS que expresan hS1P1-eGFP se privaron de alimento en medios exentos de suero durante dos horas antes del tratamiento de compuestos. Después los compuestos se incubaron con las células privadas de alimento a 37 °C durante una hora. A continuación, las células tratadas con compuestos se fijaron usando formaldehído al 4 % y los núcleos se tiñeron usando Hoechst. Después se formaron imágenes de las células en ArrayScan. La potencia y eficacia de los compuestos se determinó representando el número de endosomas que contienen GFP fluorescentes verdes por célula frente a la concentración de compuestos correspondientes.
- El ensayo de movilización de Ca^{2+} se llevó a cabo usando líneas celulares de CHO que coexpresan el receptor SIP objetivo y una proteína G quimérica $G_{q/i5}$. El tratamiento con agonista, SIP y compuestos de estas líneas celulares activó PLC- β y la ruta de IP3 y puso en marcha la liberación de Ca^{2+} desde los depósitos intracelular, tal como RE. Dado que estas células se cargaron con tinción fluorescente sensible a Ca^{2+} antes del tratamiento del compuesto, cuando el Ca^{2+} se elevó se unió a la tinción sensible a Ca^{2+} e hizo a la tinción emitir señal de fluorescencia tras excitación. El nivel de activación de receptor se cuantificó midiendo la intensidad de fluorescencia tras el tratamiento del compuesto. En este ensayo, las células se privaron de alimento en medio que contiene suero al que se ha sometido a extracción de carbón activo/dextrano durante 16-20 horas. Los compuestos se añadieron en las células cargadas con tinción sensible a Ca^{2+} dentro de FLIPR (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) y la señal de fluorescencia se midió simultáneamente. Las células CHO que expresan solamente la proteína G quimérica $G_{q/i5}$ se sometieron a la prueba como control negativo. La potencia y eficacia de los compuestos se determinó trazando intensidad de fluorescencia frente a la concentración de compuesto correspondiente.

Número de ejemplo de trabajo	receptor hS1P1 Internalización (formación de bioimágenes) CE ₅₀ IP (μM)	receptor hS1P1 Internalización (formación de bioimágenes) Máx. (%)	Número de ejemplo de trabajo	receptor hS1P1 Internalización (formación de bioimágenes) CE ₅₀ IP (μM)	receptor hS1P1 Internalización (formación de bioimágenes) Máx. (%)
1	0,0025	98	44	0,0597	113
4	0,0012	121	45	0,0997	103
5	0,1297	90	46	0,0048	99
7	0,0326	108	47	0,0059	117
9	0,0286	144	51	0,0163	107
10	0,0420	97	51	0,0116	90
11	0,0008	96	52	1,1890	109
12	0,0020	101	54	0,0045	126
14	0,0206	66	57	0,0355	107
17	0,0210	148	60	0,7209	162
19	0,0014	121	61	2,4869	491
20	0,0312	160	62	3,7059	98
22	0,1918	157	67	0,0704	125

(continuación)

Número de ejemplo de trabajo	receptor hS1P1 Internalización (formación de bioimágenes) CE ₅₀ IP (μM)	receptor hS1P1 Internalización (formación de bioimágenes) Máx. (%)	Número de ejemplo de trabajo	receptor hS1P1 Internalización (formación de bioimágenes) CE ₅₀ IP (μM)	receptor hS1P1 Internalización (formación de bioimágenes) Máx. (%)
27	5,8799	81	72	0,0451	133
29	0,3343	91	79	0,0384	150
30	2,9093	79	80	0,5628	148
35	0,0187	90	82	0,0461	106
38	0,0037	111	85	1,2687	88
39	0,0212	83	91	0,0327	131
42	0,0102	119	96	0,0109	105
43	0,0003	122	98	0,0449	93
133	0,0022	133	105	3,3280	63
136	0,1911	101	109	2,3465	41
150	0,1843	155	113	0,7323	55
104	0,000162	113,85	118	0,2977	111
130	0,0116	89	121	0,7768	125
126	0,0006	100	124	0,9455	131

Ejemplo 2**5 Modelo de linfopenia de rata... ensayo *in vivo***

- Se recibieron de Charles River Laboratories ratas Lewis hembra (150-175 gramos, 6-8 semanas) y se dejaron aclimatarse durante al menos una semana antes de situarse en estudio. Las ratas (n = 4/grupo) se administraron con compuesto o vehículo (captisol al 12,5 % en agua oralmente (PO, 10 ml/kg)) a tiempo 0. A diversos puntos temporales tras dosificación (1, 4, 8, o 24 horas), los animales se sacrificaron por inhalación de CO₂. Usando una
- 10 aguja 20G y jeringa de 1 centímetro cúbico, se recogió sangre por punción cardiaca. Se situaron aproximadamente 500 ul de sangre se situaron en un tubo microtainer conteniendo EDTA (BD n.º: 365973) y la muestra se mezcló concienzudamente. Las cuentas de células diferenciales se llevaron a cabo usando un sistema de hematología Advia 120 por Bayer.

Ejemplos de formulación

- 15 Las siguientes son formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de fórmula (I).

Formulación de comprimido

Los siguientes ingredientes se mezclan íntimamente y se prensan en comprimidos ranurados individuales.

Ingrediente	Cantidad por comprimido mg
compuesto de la invención	400
almidón de maíz	50
croscarmelosa sódica	25
lactosa	120
estearato de magnesio	5

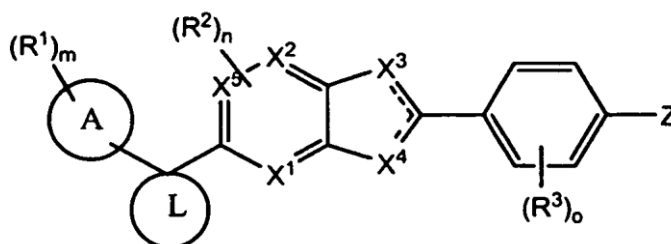
Formulación de cápsula

Los siguientes ingredientes se mezclan íntimamente y se cargan en una cápsula de gelatina de envuelta dura.

Ingrediente	Cantidad por cápsula mg
compuesto de la presente invención	200
lactosa secada por pulverización	148
estearato de magnesio	2

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5 en la que:

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2 o 3;

o es 0, 1, 2 o 3;

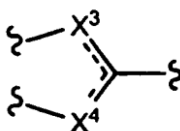
A es un fenilo, heterociclilo, cicloalquilo de tres a seis miembros, o un anillo heteroarilo de cinco o seis miembros;

10 L es un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene 0, 1 o 2 átomos seleccionados de N, O y S y que opcionalmente contiene un doble enlace, estando el anillo sustituido con 0, 1 o 2 grupos seleccionados de F, Cl, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , OH, -Oalquilo C_{1-4} , y -Ohaloalquilo C_{1-4} ;

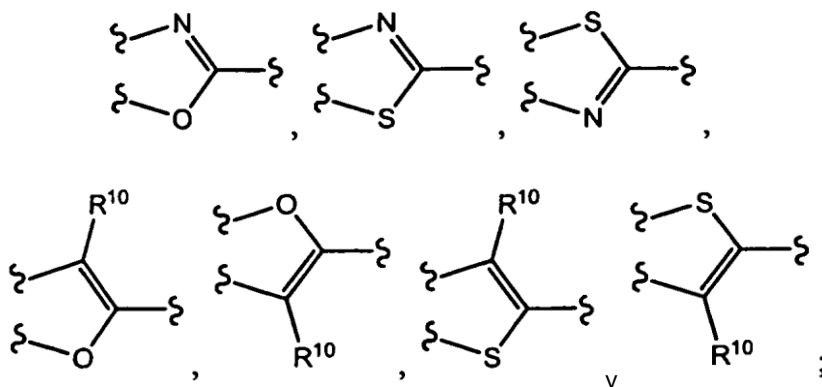
X^1 es N o CH;

X^2 es N o CH;

15 X^5 es N o CH;



está seleccionado de



20 R^1 está seleccionado de F, Cl, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , OH, -Oalquilo C_{1-4} , y -Ohaloalquilo C_{1-4} ;

R^2 está seleccionado de F, Cl, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , OH, -Oalquilo C_{1-4} , y -Ohaloalquilo C_{1-4} ;

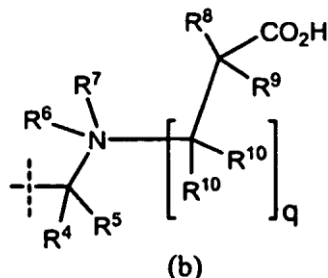
R^3 está seleccionado de F, Cl, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , OH, -Oalquilo C_{1-4} , amino, y -Ohaloalquilo C_{1-4} ;

Z es:

(i) un cicloalquilo sustituido con grupo amino, monoalquilamino o dialquilamino; un cicloalquilo sustituido con

uno o dos grupos carboxi; un grupo amino monosustituido, amino disustituido, carboxialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialquilo sustituido, hidroxialcoxi, hidroxialcoxi sustituido, aminoalquilo, aminoalcoxi, carboxialquilo, carboxialquilo sustituido, carboxialquilo, carboxialquilo sustituido, carboxialcoxialquilo, carboxialcoxialquilo sustituido, aminocarbonilo, acilamino, aminosulfonilo, sulfonilamino, heterocicloamino, heterocicloaminoalquilo, heterocicloaminocarbonilo, heterocicloaminooxi o heteroaralquilo;

(ii) un grupo de fórmula (b):



en la que:

q es 0, 1 o 2;

R^4 está seleccionado de H, haloalquilo C_{1-3} y alquilo C_{1-6} ;

R^5 está seleccionado de H, haloalquilo C_{1-3} y alquilo C_{1-4} ; o

R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido con 0, 1 o 2 grupos seleccionados de F, Cl, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , OH, -Oalquilo C_{1-4} y -Ohaloalquilo C_{1-4} ;

R^6 es una pareja solitaria de electrones u O;

R^7 es H o alquilo C_{1-6} ;

R^8 está seleccionado de H, F, Cl, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , OH, -Oalquilo C_{1-4} y -Ohaloalquilo C_{1-4} ; o

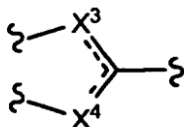
R^7 y R^8 , cuando se toman juntos, forman un grupo que está seleccionado de $-(CR^{10}R^{10})$, $-(CR^{10}R^{10})O$ -, $-O(CR^{10}R^{10})$ -, $-(CR^{10}R^{10})(CR^{10}R^{10})$ - y $-(CR^{10}R^{10})_3$;

R^9 está seleccionado de H, F, haloalquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-4} , OH y Oalquilo C_{1-4} ; o R^8 y R^9 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo; y

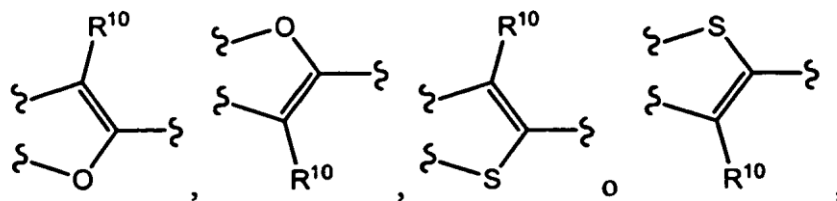
R^{10} en cada caso está seleccionado de forma independiente de H, F, Cl, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , OH, $-OC_{14}$ alquilo y -Ohaloalquilo C_{1-4} ; o

(iii) cuando R^3 está en un átomo de carbono del anillo fenilo que es adyacente al carbono del anillo fenilo que está unido a Z, entonces R^3 y Z pueden combinarse para formar $-CH=CH-NR^{11}$ -, $-(CH_2)_2NR^{11}$ -, $-CH_2NR^{11}CH_2$ -, $-(CH_2)_2NR^{11}CH_2$ -, $-N=CR^{11}-NH$ -, o $-N=CH-NR^{11}$ -, en las que R^{11} está seleccionado de hidrógeno, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo sustituido, carboxialquilo sustituido o aminocarbonilo; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; con la condición de que cuando

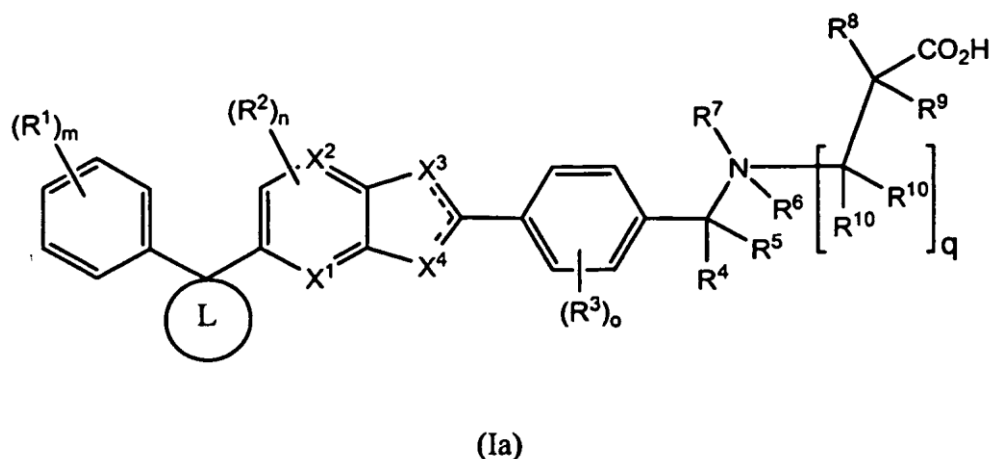


está seleccionado de



entonces al menos uno de X^1 , X^2 y X^5 sea N.

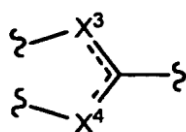
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula (I) tiene la Fórmula (Ia):



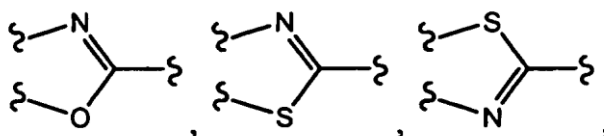
5 en la que:

X^1 es N o CH;

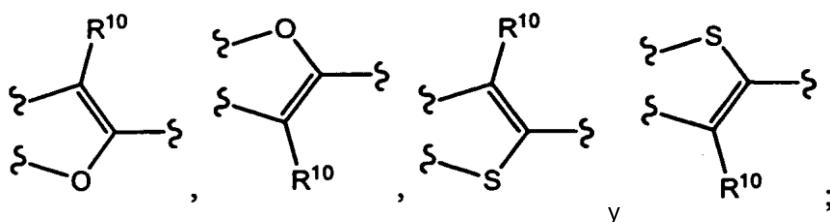
X^2 es N o CH;



está seleccionado de



10



L es un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene 0, 1 o 2 átomos seleccionados de N, O y S, estando el anillo sustituido con 0, 1 o 2 grupos seleccionados de F, Cl, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , OH, -Oalquilo C_{1-4} , y -Ohaloalquilo C_{1-4} ;

15 m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2 o 3;

o es 0, 1, 2 o 3;

q es 1 o 2;

R¹ está seleccionado de F, Cl, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OH, -Oalquilo C₁₋₄, y -Ohaloalquilo C₁₋₄;

5 R² está seleccionado de F, Cl, alquilo C₁₋₄, C₁₋₄ haloalquilo, OH, -Oalquilo C₁₋₄, y -Ohaloalquilo C₁₋₄;

R³ está seleccionado de F, Cl, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OH, -Oalquilo C₁₋₄, y -Ohaloalquilo C₁₋₄;

R⁴ está seleccionado de H, haloalquilo C₁₋₃, y alquilo C₁₋₆;

10 R⁵ está seleccionado de H, haloalquilo C₁₋₃ y alquilo C₁₋₄; o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido con 0, 1 o 2 grupos seleccionados de F, Cl, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OH, -Oalquilo C₁₋₄ y -Ohaloalquilo C₁₋₄;

R⁶ es una pareja solitaria de electrones u O;

R⁷ es H o alquilo C₁₋₆;

R⁸ está seleccionado de H, F, Cl, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OH, Oalquilo C₁₋₄, y Ohaloalquilo C₁₋₄; o

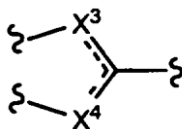
15 R⁷ y R⁸, cuando se toman juntos, forman un grupo que está seleccionado de -(CR¹⁰R¹⁰)-, -(CR¹⁰R¹⁰)O-, -O(CR¹⁰R¹⁰)- y -(CR¹⁰R¹⁰)(CR¹⁰R¹¹)-;

R⁹ está seleccionado de H, F, haloalquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₄, OH y Oalquilo C₁₋₄; y

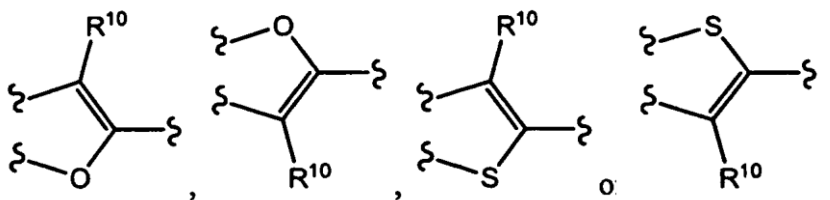
R¹⁰ en cada caso está seleccionado de forma independiente de H, F, Cl, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OH, -Oalquilo C₁₋₄, y -Ohaloalquilo C₁₋₄; y

20 R¹⁰ en cada caso está seleccionado de forma independiente de H, F, Cl, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OH, -Oalquilo C₁₋₄, y -Ohaloalquilo C₁₋₄; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; con la condición de que cuando

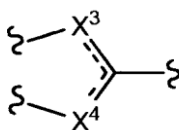


está seleccionado de



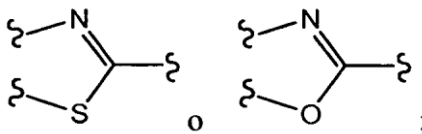
25 entonces al menos uno de X¹ y X² sea N.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que



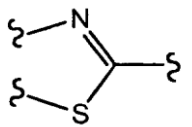
es:

(i)



o

(ii)



5

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3, en el que n es 0,

y

L es un anillo saturado de 3, 4 o 5 miembros, estando el anillo sustituido con 0, 1 o 2 grupos seleccionados de F, Cl, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, OH, -Oalquilo C₁₋₄ y -Ohaloalquilo C₁₋₄; o

10 L es ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

5. El compuesto de la reivindicación 3, en el que:

X¹ es N y X² y X⁵ son CH; o

X² es CH y X¹ y X⁵ son N;

n es 0; y

15 A es fenilo.

6. El compuesto de la reivindicación 3, en el que:

(a) X¹ es N y X² y X⁵ son CH; o

X² es CH y X¹ y X⁵ son N;

n es 0; y

20 A es cicloalquilo de tres a seis miembros; o

(b) X¹ es N y X² y X⁵ son CH; o

X² es CH y X¹ y X⁵ son N;

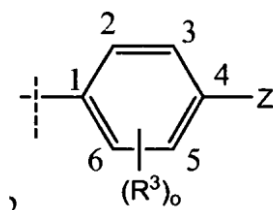
n es 0; y

A es un anillo heteroarilo de cinco o seis miembros.

25 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5 o 6, en el que L es ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y R¹ es metilo, fluoro, hidroxilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi.

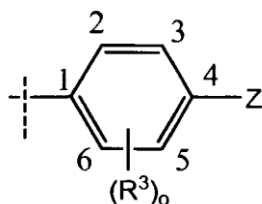
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 5, en el que y L es ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, A es fenilo, m es 0, R³ es F, amino o metilo y o es 0, 1 o 2.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3, 5, 6, 7, u 8, en el que el grupo



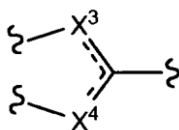
es 2-fluoro-4-(3-carboxiazetidín-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(3-carboxi-3-hidroxiazetidín-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(3-carboxi-3-fluoroazetidín-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(R-3-carboxipirrolidín-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(carboximetilNHCO-)fenilo; 2-fluoro-4-(2-carboxietilNHCO-)fenilo; 2-fluoro-4-(3-carboxipropilNHCO-)fenilo; 2-fluoro-4-(S-3-carboxipirrolidín-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(2-carboxietilNHCH₂)fenilo; 2-fluoro-4-(1R,3S-3-carboxi-N-oxoazetidín-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(1S,3R-3-carboxi-N-oxoazetidín-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-[R-1-(3-carboxiazetidín-1-il)-etil]fenilo; 2-fluoro-4-[S-1-(3-carboxiazetidín-1-il)-etil]fenilo; 2-fluoro-4-(S-2-amino-2-carboxietilCONH-)fenilo; 2-fluoro-4-(2-(carboximetilaminoetil)fenilo; 2-fluoro-4-[(2R,4R)-2-carboxipirrolidín-4-il]fenilo; 2-fluoro-4-(S-1-hidroxi-2-carboxietilCONH-)fenilo; 2-fluoro-4-[(2S,4R)-2-carboxi-1-metilpirrolidín-4-il]fenilo; 2-fluoro-4-(S-3-amino-3-carboxibutil)fenilo; 2-fluoro-4-(R-3-amino-3-carboxibutil)fenilo; 2-fluoro-4-[(2S,4R)-2-carboxipirrolidín-4-il]fenilo; 1-(2-carboxietil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolín-6-ilo; 2-fluoro-4-(4-carboxiimidazol-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(cis-3-carboxiciclopilaminol-1-ilmetil)fenilo; 4-(2-carboxietilamino)-fenilo; 2-fluoro-4-(3-hidroxiazetidín-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(trans-3-carboxiciclopilamino)-fenilo; 2-fluoro-4-(2-HOC(O)C(O)NH-etil)-fenilo; 2-fluoro-4-(3-carboxipropil-amino)-fenilo; 2-fluoro-4-(3-carboximetilazetidín-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(2-carboxietilamino)-fenilo; 2-fluoro-4-(4-carboxipirazol-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-[(2S,4R)-2-carboxipirrolidín-4-iloxil]fenilo; 2-fluoro-4-(R-2-carboxiazetidín-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(S-2-carboxiazetidín-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(R-1-aminoetil)fenilo; 2-fluoro-4-(3-carboxipropil)fenilo; 1-(2-carboxietil)indol-5-ilo; 3,5-dimetil-4-(3R-gliceriloxi)fenilo; 2-fluoro-4-(R-2-carboxipirrolidín-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(2-dimetilaminoetil)-fenilo; 2-fluoro-4-(3-fluoroazetidín-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(S-2-carboxipirrolidín-1-ilmetil)fenilo; 3-carboxipropilindol-5-ilo; 3,5-dimetil-4-(3S-gliceriloxi)fenilo; 2-fluoro-4-(1-metilaminociclopil-1-il)fenilo; 3,5-dimetil-4-(azetidín-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(2-amino-3-hidroxipropil)fenilo; 2-fluoro-4-(2-amino-2-hidroximetil-3-hidroxipropil)fenilo; 2-fluoro-4-(2-acetilaminoetil)fenilo; indol-5-ilo; 3,5-dimetil-4-[(3-azetidín-1-ilpropil)aminometil]-fenilo; 4-(hidroximetil)-3-metilfenilo; 2-fluoro-4-(2-hidroxietil)fenilo; 3,5-dimetil-4-(hidroximetil)fenilo; 2-fluoro-4-(2-hidroxietilNHCO-)fenilo; 2-fluoro-4-(N,N-bis-metilsulfonilamino)fenilo; 2-fluoro-4-(2-oxopirrolidín-1-il)fenilo; 2-fluoro-4-(S-1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil)-fenilo; 2-fluoro-4-(trifluorometil-CONH-)fenilo; 2-fluoro-4-(2-hidroximetil-3-hidroxipropil)fenilo; 2-fluoro-4-(2-metoxietilNHCO-)fenilo; 4-hidroximetil-2-metilfenilo; 2-fluoro-4-(3,3-difluoroazetidín-1-ilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(2-aminoetil)fenilo; 2-fluoro-4-(3-carboxipirazol-1-ilmetil)fenilo; 4-hidroximetil-fenilo; 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolín-6-ilo; 2-fluoro-4-(4-carboxiciclopilmetil)-fenilo; 2-fluoro-4-(ciclopilNHCO-)fenilo; 2-fluoro-4-(2-carboxietilSO₂NH)-fenilo; 2-fluoro-4-(5-carboxipirazol-1-il-metil)fenilo; 2-fluoro-4-(cis)-3-carboxiciclopilmetil]fenilo; 2-fluoro-4-(R-1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil)fenilo; 1-carboximetilindol-5-ilo; 2-fluoro-4-(2-hidroxietilN(CH₃)CO-)fenilo; 2-fluoro-4-(trans)-3-carboxiciclopilmetil]fenilo; 2-fluoro-4-(2-metilsulfonilaminoetil)-fenilo; 2-fluoro-4-(3,3-dicarboxiciclopilmetil)fenilo; 2-fluoro-4-(azetidín-1-ilcarbonil)fenilo; 2-fluoro-4-(2-metoxietilN(CH₃)CO-)fenilo; 2-fluoro-4-(morfolín-4-ilcarbonil)fenilo; 2-fluoro-4-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)fenilo; 2-fluoro-4-(R-3-amino-3-carboxipropil)-fenilo; 2-fluoro-4-(S-3-amino-3-carboxipropil)-fenilo; 2-fluoro-4-hidroximetilfenilo; 2-fluoro-4-(1R-(2-carboxietilNH)etil)fenilo; 2-fluoro-4-(1S-(2-carboxietilNH)etil)fenilo; 2-fluoro-4-(1-(2-carboxietilNH)etil)-fenilo; 1S-(2-carboxietilNH)etil; 2-fluoro-2-carboxietilfenilo; 4-[(S)-1-aminoetil]-2-fluorofenilo; 2-fluoro-4-(3-amino-3-hidroximetil-4-hidroxibutil)fenilo; 2-fluoro-4-[(2S,4S)-2-hidroximetilpirrolidín-4-il]fenilo; 4-(3-carboxiazetidín-1-il-metil)fenilo; 2-fluoro-4-(S-CH₂)NHCH(CH₃)CO₂H)-fenilo; 2-fluoro-4-(R-CH₂NHCH(CH₃)CO₂H)-fenilo; 2-fluoro-4-[(1-carboxiciclopil)-aminometil]-fenilo; 2-fluoro-4-(CH₂NHC(CH₃)₂CO₂H)-fenilo; 2-(2-carboxietil)-3,4-dihidro-2-(1H)-isoquinolín-6-ilo; 2-(carboximetil)-3,4-dihidro-2-(1H)-isoquinolín-6-ilo; 2-fluoro-4-(carboximetiloximetil)-fenilo; 2-fluoro-4-(1-hidroxietil)fenilo; 2-fluoro-4-(CH₂NHC(CH₃)₂CH₂CO₂H)-fenilo; 2-fluoro-4-(CH₂NHC(CH₃)₂CO₂H)-fenilo; 2-fluoro-4-(CH₂NHCH(CH₃)CH₂CO₂H)-fenilo; 2-fluoro-4-(CH(CH₃)NHCH(CH₃)CH₂CO₂H)-fenilo; 2-fluoro-4-(S-CH₂NHCH(CH₃)CH₂CO₂H)-fenilo; 2-fluoro-4-(R-CH₂NHCH(CH₃)CH₂CO₂H)-fenilo; 2-fluoro-4-[(3S,1R)-CH(CH₃)NHCH(CH₃)CH₂CO₂H]-fenilo; 2-fluoro-4-[(3R,1S)-CH(CH₃)NHCH(CH₃)CH₂CO₂H]-fenilo; 2-fluoro-4-[CH₂CH(NH₂)CO₂H]-fenilo; 2-fluoro-4-[S-CH₂CH(NH₂)CO₂H]-fenilo; 2-fluoro-4-[R-CH₂CH(NH₂)CO₂H]-fenilo; 2-fluoro-4-[(S)-(CH₂)₂CH(NH₂)CO₂H]-fenilo; 2-fluoro-4-(3R-carboxipirrolidín-1-il-carbonil)fenilo; 2-fluoro-4-(3R-carboxipiperidín-1-ilcarbonil)fenilo; 2-fluoro-4-(3-carboxiazetidín-1-ilcarbonil)fenilo; 2-fluoro-4-(CONHC(CH₃)₂CH₂COOH)-fenilo; 2-fluoro-4-[-CON(CH₃)(CH₂)₂COOH]-fenilo; 2-fluoro-4-(CONHCH(CH₃)CH₂COOH)-fenilo; 2-fluoro-4-(NHCO(CH₂)₂COOH)-fenilo; 2-fluoro-4-(CH₂NHCH₂COOH)-fenilo; bencimidazol-5-ilo; 2-(2-carboxietil)-1,3-dihidro-2-(1H)-isoindol-5-ilo; 2-(carboximetil)-1,3-dihidro-2-(1H)-isoindol-5-ilo; 1-(2-carboxietil)-bencimidazol-6-ilo; 1-(2-carboxietil)-bencimidazol-5-ilo; o 2-fluoro-4-(CONHCH(CH₃)-CH₂COOH)-fenilo.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3, 5, 6, 7 u 8, en el que

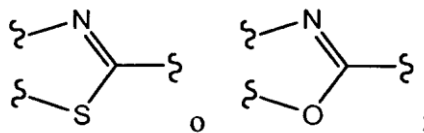


es 2-fluoro-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil)fenilo; 4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil)fenilo, 3-metil-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil)fenilo, 2-metil-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil)fenilo, 2-amino-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil)fenilo, 2-fluoro-4-[R-1-(3-carboxiazetidin-1-il)-etil]fenilo, 2-fluoro-4-[S-1-(3-carboxiazetidin-1-il)-etil]fenilo, 2-fluoro-4-(R-3-carboxipirrolidin-1-ilmetil)fenilo, 2-fluoro-4-(S-3-carboxipirrolidin-1-ilmetil)fenilo, 2-fluoro-4-(2-carboxietilNHCH₂)fenilo, 2-fluoro-4-[(2S,4R)-2-carboxi-1-metilpirrolidin-4-il]fenilo, 2-fluoro-4-[(2S,4R)-2-carboxipirrolidin-4-il]fenilo, 2-fluoro-4-(S-3-amino-3-carboxibutil)-fenilo, 2-fluoro-4-(R-3-amino-3-carboxibutil)-fenilo, 2-fluoro-4-[(S-(CH₂)₂CH(NH₂)CO₂H]-fenilo, 2-fluoro-4-[(R-(CH₂)₂CH(NH₂)-CO₂H]-fenilo, 2-fluoro-4-[(1-carboxi)aminometil]-fenilo, 2-fluoro-4-(-NHCO-(CH₂)₂COOH)-fenilo, 2-fluoro-4-(S-2-carboxi-2-hidroxi-etilCONH)-fenilo o 2-fluoro-4-(S-1-amino-2-carboxietilCONH)-fenilo.

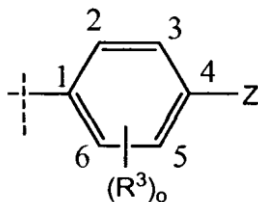
10 **11.** El compuesto de la reivindicación 2, en el que



es:



L es ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, y R¹ es metilo, fluoro, hidroxilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi; y



15

es 2-fluoro-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil)fenilo; 4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil)fenilo, 3-metil-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil)fenilo, 2-metil-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil)fenilo, 2-amino-4-(3-carboxiazetidin-1-ilmetil)fenilo, 2-fluoro-4-(R-3-carboxipirrolidin-1-ilmetil)fenilo, 2-fluoro-4-(S-3-carboxipirrolidin-1-ilmetil)fenilo o 2-fluoro-4-(2-carboxietilNHCH₂)fenilo.

20 **12.** El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto está seleccionado de:

- ácido 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-metil)-azetidin-3-carboxílico;
- ácido (R)-1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-metil)pirrolidin-3-carboxílico;
- ácido (S)-1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-metil)pirrolidin-3-carboxílico;
- ácido 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-metil)-3-hidroxi-azetidin-3-carboxílico;
- 25 ácido 3-fluoro-1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-metil)azetidin-3-carboxílico;
- ácido 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopent-3-enil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-metil)azetidin-3-carboxílico;
- ácido 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopentil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-metil)-azetidin-3-carboxílico;
- ácido 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclohexil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-metil)-azetidin-3-carboxílico;
- 1-óxido de (1R,3S)-3-carboxi-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)benzil)azetidina;

- 1-óxido de (1S,3R)-3-carboxi-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)azetidina;
 ácido 1-((3-fluoro-4-(5-(2-feniloxetan-2-il)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)-azetidin-3-carboxílico;
 ácido 1-((3-fluoro-4-(6-(1-fenilciclopropil)benzo[d]tiазol-2-il)fenil)metil)azetidin-3-carboxílico;
 ácido (R)-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etil)-azetidin-3-carboxílico;
 5 ácido (S)-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etil)-azetidin-3-carboxílico;
 ácido 3-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-metilamino)propanoico;
 ácido (R)-3-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-etilamino)propanoico;
 ácido (S)-3-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-etilamino)propanoico;
 ácido 3-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-etilamino)propanoico;
 10 ácido 3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)benzamido)-propanoico;
 ácido 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)benzamido)acético;
 ácido 4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)benzamido)-butanoico;
 ácido 1-((2,6-dimetil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-metil)azetidin-3-carboxílico;
 ácido 1-((2-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-metil)-azetidin-3-carboxílico;
 15 ácido 1-((3-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-metil)azetidin-3-carboxílico;
 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-ciclopropanamina;
 ácido 3-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-ciclopropilamino)propanoico;
 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-propan-2-amina;
 ácido 3-(2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-propan-2-ilamino)propanoico;
 20 ácido 3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-propanoico;
 (3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metanol;
 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)propano-1,3-diol;
 ácido 3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)-ciclobutano-1,1-dicarboxílico;
 ácido (cis)-3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)-ciclobutanocarboxílico;
 25 ácido (trans)-3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)-ciclobutanocarboxílico;
 (R)-2,2,2-trifluoro-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanolol;
 (S)-2,2,2-trifluoro-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanol;
 2(rac)-2,2,2-trifluoro-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanamina;
 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)-azetidin-3-ol;
 30 2-(4-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-5-(1-fenilciclopropil)-tiазolo[5,4-b]piridina;
 ácido (R)-1-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-propil)azetidin-3-carboxílico;
 ácido (S)-1-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-propil)azetidin-3-carboxílico;
 ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-(2-fluorofenil)ciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencil)azetidin-3-carboxílico;
 ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-(4-hidroxifenil)ciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencil)azetidin-3-carboxílico;
 35 ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencil)azetidin-3-carboxílico;
 ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclobutil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)azetidin-3-carboxílico;
 2-amino-2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-fenetil)-propano-1,3-diol;

- dihidrógenofosfato de (rac)-2-amino-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-fenil)-2-(hidroximetil)butilo;
- ácido 1-(3-fluoro-4-(6-(1-fenilciclopropil)tiазolo[4,5-c]piridin-2-il)bencil)azetidin-3-carboxílico;
- ácido 1-(3-amino-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)azetidin-3-carboxílico;
- 5 ácido 1-(4-(5-(1-ciclohexilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)-azetidin-3-carboxílico;
- ácido 1-(4-(5-(1-ciclopentilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)-azetidin-3-carboxílico;
- ácido 1-(4-(5-bi(ciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)-azetidin-3-carboxílico;
- ácido 1-(4-(5-(1-(4,4-difluorociclohexil)ciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)azetidin-3-carboxílico;
- 10 ácido (R)-1-(4-(5-(1-(3,3-difluorociclopentil)ciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)azetidin-3-carboxílico;
- ácido (S)-1-(4-(5-(1-(3,3-difluorociclopentil)ciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)azetidin-3-carboxílico;
- ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)azetidin-3-carboxílico;
- ácido (2S,4R)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico;
- 15 ácido (2S,4R)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido (2S,4R)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-1-metilpirrolidin-2-carboxílico;
- ((2S,4S)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-fenil)-pirrolidin-2-il)metanol;
- ácido ((2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-etil)amino)(oxo)acético;
- 2-(2-fluoro-4-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)-fenil)-5-(1-fenilciclopropil)-tiазolo[5,4-b]piridina;
- 20 *N*-bencil-2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-fenil)etanamina;
- N*-(2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-etil)metanosulfonamida;
- ácido 1-((3-fluoro-4-(6-(1-(piridin-2-il)ciclopropilo)benzo[d]tiазol-2-il)fenil)metil)-azetidin-3-carboxílico;
- 2-(4-(azetidin-1-ilmetil)-3,5-dimetilfenil)-5-(1-fenilciclopropil)-tiазolo[5,4-b]piridina;
- ácido 1-(4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)azetidin-3-carboxílico;
- 25 ácido 3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-fenilamino)-propanoico;
- 4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-fenilamino)-butanoico;
- (*R*)-3-(2,6-dimetil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-fenoxi)propano-1,2-diol;
- (*S*)-3-(2,6-dimetil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-fenoxi)propano-1,2-diol;
- ácido 3-(4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenilamino)-propanoico;
- 30 ácido (*S*)-2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)bencilamino)propanoico;
- ácido (*R*)-2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)bencilamino)propanoico;
- ácido (2*S*,4*R*)-4-(4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)fenoxi)-pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)bencilamino)-ciclopropanocarboxílico;
- ácido 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencilamino)-2-metilpropanoico;
- 35 ácido (*S*)-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)-azetidin-2-carboxílico;
- ácido (*R*)-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencil)-azetidin-2-carboxílico;
- ácido (*S*)-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido (*R*)-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiазolo[5,4-b]piridin-2-il)-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico;

- ácido 2-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)-bencil)azetidin-3-il)acético;
 5-(1-fenilciclopropil)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tiazol-[5,4-b]-piridina;
 ácido 3-(6-(5-(1-fenilciclopropil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propanoico;
 ácido 2-(6-(5-(1-fenilciclopropil)tiazol[5,4-b]pyrridin-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)acético;
 5 ácido 1-(4-(5-(1-ciclobutilciclopropil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)-azetidin-3-carboxílico;
 ácido 1-(4-(5-(1-(3,3-difluorociclobutil)ciclopropil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobencil)azetidin-3-carboxílico;
 ácido 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)benciloxi)acético;
 2-(4-(1-azetidinilmetil)-2-fluorofenil)-5-(1-fenil-ciclopropil)-[1,3]tiazol-[5,4-b]piridina;
 2-(4-(1-azetidinilmetil)-2-fluorofenil)-5-(1-fenil-ciclopropil)-[1,3]tiazol-[5,4-b]piridina;
 10 ácido 4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)bencilamino)butanoico;
 ácido (rac)-3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)bencilamino)butanoico;
 ácido (S)-3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)bencilamino)butanoico;
 ácido (R)-3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)bencilamino)butanoico;
 ácido 3-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-etilamino)butanoico;
 15 ácido (S)-3-((R)-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazol[3,4-b]piridin-2-il)fenil)etilamino)butanoico;
 ácido (R)-3-((S)-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etilamino)butanoico;
 ácido (R)-3-((R)-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etilamino)butanoico;
 ácido (S)-3-((S)-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etilamino)butanoico;
 (R)-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-etanamina;
 20 (S)-1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-etanamina;
 4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)fenil)butanoico;
 ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)bencil)-1H-imidazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)bencil)-1H-imidazol-5-carboxílico;
 ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 25 ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)bencil)-1H-pirazol-3-carboxílico;
 ácido 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)bencil)-1H-pirazol-5-carboxílico;
 ácido (R)-2-amino-3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)-fenil)propanoico;
 ácido (S)-2-amino-3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)-fenil)propanoico;
 ácido (R)-2-amino-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)-fenil)butanoico;
 30 ácido (S)-2-amino-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)-fenil)butanoico;
 ácido (R)-2-amino-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)-fenil)-2-metilbutanoico;
 ácido (S)-2-amino-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)-fenil)-2-metilbutanoico;
 2-(4-(1-azetidinilcarbonil)-2-fluorofenil)-5-(1-fenilciclopropil)-[1,3]tiazol[5,4-b]piridina;
 (3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-(morfolino)metanona;
 35 R-2-(2-fluoro-4-(4-morfolinilcarbonil)fenil)-5-(1-fenil-ciclopropil)-[1,3]tiazol[5,4-b]piridina;
 ácido (3R)-1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazol[5,4-b]piridin-2-il)-fenil)-carbonil)-3-piperidincarboxílico;
 3-fluoro-N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)-[1,3]tiazol[5,4-b]piridin-2-il)benzamida;

- 3-fluoro-*N*-(2-metoxietil)-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)benzamida;
- 3-fluoro-*N*-(2-hidroxietil)-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)benzamida;
- ácido 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-fenil)carbonil)-3-azetidincarboxílico;
- N*-ciclopropil-3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)benzamida;
- 5 3-fluoro-*N*-(2-metoxietil)-*N*-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)-[1,3]tiazolo-[5,4-*b*]piridin-2-il)benzamida;
- ácido 3-(((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-fenil)carbonil)amino)-3-metilbutanoico;
- N*-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-fenil)carbonil)-*N*-metil-beta-alanina;
- ácido (rac)-3-(((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-fenil)carbonil)amino)butanoico;
- 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-fenil)acetamida;
- 10 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenil)-*N*-metilciclopropanamina;
- 3-fluoro-*N,N* dimetil-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-anilina;
- 3-fluoro-*N*-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-anilina;
- N*-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenil)-*N*-(metilsulfonyl)metanosulfonamida;
- ácido 4-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenil)-amino)-4-oxobutanoico;
- 15 ácido 3-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenil)-sulfamoil)propanoico;
- 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenil)-2-pirrolidinona;
- N*-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenil)-*D*-alfa-asparagina;
- N*-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenil)-*D*-asparagina;
- N*-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenil)-*L*-alfa-asparagina;
- 20 *N*-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenil)-*L*-asparagina;
- ácido cis-3-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-fenil)amino)ciclobutanocarboxílico;
- ácido trans-3-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-fenil)amino)ciclobutanocarboxílico;
- ácido (2*S*)-4-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenil)amino)-2-hidroxi-4-oxobutanoico;
- ácido (3*S*)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-fenilamino)-3-hidroxi-4-oxobutanoico;
- 25 ácido (2*R*)-4-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-fenil)amino)-2-hidroxi-4-oxobutanoico;
- ácido (3*R*)-4-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-fenil)amino)-3-hidroxi-4-oxobutanoico;
- 2-(1*H*-indol-5-il)-5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-*b*]piridina;
- ácido 3-(5-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-1*H*-indol-1-il)propanoico;
- ácido 4-(5-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-1*H*-indol-1-il)-butanoico;
- 30 ácido (5-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-1*H*-indol-1-il)acético;
- 2-(1*H*-bencimidazol-5-il)-5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridina;
- ácido 3-(5-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-1*H*-bencimidazol-1-il)propanoico;
- ácido 3-(6-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-1*H*-bencimidazol-1-il)propanoico;
- ácido 3-(5-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)propanoico;
- 35 ácido (5-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)acético;
- N*-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-bencil)glicina;
- 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenil)etanamina;

- 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-feniletanol;
N-(2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-fenil)etil)glicina;
 2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-*N,N*-dimetiletanamina;
N-(2-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etil)acetamida;
 5 y ácido (2*R*,4*R*)-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)pirrolidin-2-carboxílico;
 2-amino-3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propan-1-ol;
N-(2,6-dimetil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)bencil)-3-(azetidin-1-il)propan-1-amina;
 (2-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metanol;
 (2,6-dimetil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]pyndin-2-il)fenil)metanol;
 10 (3-metil-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metanol;
 (4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metanol;
 1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etanol;
 ácido 2-amino-3-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)propanoico;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 **13.** El compuesto de la reivindicación 1, en el que los compuestos está seleccionadon de:
 ácido 1-((3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)metil)-azetidin-3-carboxílico;
 ácido (*R*)-1-(1-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-etil)azetidin-3-carboxílico; o
 ácido (*S*)-2-amino-4-(3-fluoro-4-(5-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)-2-metilbutanoico;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 **14.** Una composición farmacéutica de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso como medicamento.
- 16.** Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple.