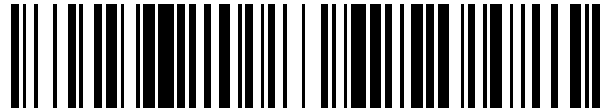


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 734**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/75** (2006.01)

**C07D 417/12** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

**A61K 31/444** (2006.01)

**A61K 31/433** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2008 E 13186328 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2727910**

54 Título: **Derivados de piridin-2-il-tiourea y de piridin-2-il-amina como intermedios para la preparación de piridin-2-il-amino-1,2,4-tiadiazoles activadores de la glucocinasa**

30 Prioridad:

**21.09.2007 US 974225 P**

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

**12.05.2016**

73 Titular/es:

**ARRAY BIOPHARMA, INC. (100.0%)  
3200 Walnut Street  
Boulder, CO 80301, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**ES 2 569 734 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de piridin-2-il-tiourea y de piridin-2-il-amina como intermedios para la preparación de piridin-2-il-amino-1,2,4-tiadiazoles activadores de la glucocinasa

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud provisional de Estados Unidos N° 60/974.225, presentada el 21 de septiembre de 2007.

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

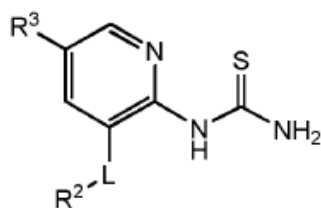
10 La glucocinasa (hexocinasa IV o D) es una enzima glucolítica que desempeña un importante papel en la regulación del azúcar en sangre relacionada con la utilización y el metabolismo de la glucosa en el hígado y en las células pancreáticas beta. Actuando como un sensor de la glucosa, la glucocinasa controla los niveles plasmáticos de glucosa. La glucocinasa desempeña un doble papel en la reducción de los niveles plasmáticos de glucosa: la activación de la enzima, mediada por la glucosa, en los hepatocitos facilita la actualización de la glucosa hepática y la síntesis de  
15 glucógeno, mientras que en las células pancreáticas beta básicamente induce la secreción de insulina. Estos dos efectos reducen a su vez los niveles plasmáticos de glucosa.

Los indicios clínicos han demostrado que las variantes de glucocinasa con aumento y disminución de actividades se asocian con la diabetes de tipo joven (MODY2) y con la hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia (PHHI), respectivamente. También se ha publicado que los pacientes de diabetes mellitus no dependiente de insulina  
20 (NIDDM) tienen una actividad de glucocinasa inapropiadamente baja. Además, la sobreexpresión de glucocinasa en modelos animales de diabetes, dietéticos o genéticos, previene, mejora, o invierte el progreso de los síntomas patológicos de la enfermedad. Por estas razones, los compuestos que activan la glucocinasa han sido buscados por la industria farmacéutica.

La solicitud de patente internacional, Publicación No. WO 2007/053345, que fue publicada el 10 de mayo de 2007,  
25 describe como activadores de glucocinasa ciertos derivados de 2-aminopiridina que llevan en la posición 3 un grupo aromático ligado a metileno y sobre el grupo amino un anillo heteroarilo, tal como tiazolilo o 1,2,4-tiadiazolilo. La patente de Estados Unidos, Publicación No. 6.583.162 B1, describe la 5-cloro-3-fenoxi-2-piridinamina como un material de reacción en la preparación de inhibidores de urocinasa basados en piridinas sustituidas con guanidinilo. La solicitud de patente internacional, Publicación No. WO 2007/117381 A2, que fue presentada antes, pero publicada después de la  
30 presente solicitud, describe también activadores de glucocinasa basados en piridinas sustituidas. A este respecto describe varios compuestos utilizados como bloques de construcción en la síntesis de compuestos, especialmente los compuestos de tiourea 1-(5-cloro-3-fenoxipiridin-2-il)tiourea, 1-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)tiourea, 1-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)tiourea, 1-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-il)tiourea, 1-(5-bromo-3-(4-cianofenoxi)piridin-2-il)tiourea, y 1-(3-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)-piridin-2-il)tiourea; y las 2-amino-piridinas 5-cloro-3-fenoxipiridin-2-  
35 amina, 5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-amina, 5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-amina, 3-(2-bromo-4-fluoro-fenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)piridin-2-amina, 5-bromo-3-fenoxipiridin-2-amina.

Los derivados de 2-aminopiridina que llevan en la posición 3 un grupo aromático ligado a un oxi o a un tio y sobre el grupo amino un tiazolilo o 1,2,4-tiadiazolilo sustituido con un grupo polihidroxialquilo o polihidroxicicloalquilo en la posición 4 o 3 del anillo tiazol o tiadiazol, respectivamente, son activadores de la glucocinasa. Se ha encontrado que  
40 algunos de estos compuestos tienen una combinación de propiedades destacadas que especialmente les adapta para uso oral con niveles plasmáticos de glucosa controlados. Dichos compuestos se pueden sintetizar por rutas sintéticas que incluyen procedimientos análogos a los que son bien conocidos en la técnica química, particularmente a la vista de la descripción contenida en esta memoria. Los materiales de partida están generalmente disponibles de fuentes comerciales tal como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se pueden preparar fácilmente utilizando métodos bien  
45 conocidos por los expertos en la técnica (p. ej., preparados por los métodos descritos en general en Louis F. Fieser and Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluyendo suplementos). Con fines ilustrativos, los esquemas A-S incluidos más adelante presentan métodos generales para preparar dichos compuestos utilizando nuevos intermedios clave de la presente invención.

50 Según un primer aspecto, la presente invención proporciona un nuevo intermedio clave para preparar un compuesto de la fórmula general I descrita más adelante, en donde D<sup>2</sup> es CH en la fórmula I. En esta primera realización la invención proporciona un compuesto de la fórmula:



donde:

5 con la condición de que el compuesto no es 1-(5-cloro-3-fenoxipiridin-2-il)tiourea, 1-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)tiourea, 1-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)tiourea, 1-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-il)tiourea, 1-(5-bromo-3-(4-cianofenoxi)piridin-2-il)tiourea, 1-(3-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)piridin-2-il)tiourea;

L es O o S;

R<sup>2</sup> es Ar<sup>1</sup>, hetAr<sup>1</sup>, hetAr<sup>2</sup>, o hetAr<sup>3</sup>;

10 Ar<sup>1</sup> es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C), F, Br, CF<sub>3</sub>, OH, CN, SO<sub>2</sub>Me, C(=O)NH(alquilo 1-3C)N(alquilo)<sub>2</sub> y C(=O)NH(alquilo 1-3C)hetCyc<sup>1</sup>;

hetAr<sup>1</sup> es un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de (alquilo 1-6C), Cl, CF<sub>3</sub> y (alquilo 1-6C)OH;

hetAr<sup>2</sup> es un sistema de anillos heteroarilo bicíclico 5,6 o 6,6 parcialmente insaturado, que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y que opcionalmente tiene un átomo de oxígeno en el anillo;

15 hetAr<sup>3</sup> es un anillo heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo;

R<sup>3</sup> es Cl, Br, CF<sub>3</sub>, arilo, hetAr<sup>a</sup>, SR<sup>6</sup> o OR<sup>6</sup>;

hetAr<sup>a</sup> es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo;

R<sup>6</sup> es Ar<sup>2</sup>, hetAr<sup>4</sup>, (alquilo 1-6C), -(alquilo 1-6C)OH, polihidroxi(alquilo 1-6C), -CH(R<sup>9</sup>)-Ar<sup>3</sup>, -CH(R<sup>10</sup>)-hetAr<sup>5</sup>, hetAr<sup>6</sup>, cicloalquilo (5-6C) sustituido con 1 a 4 OH, (alcoxi 1-3 C)(alquilo 1-6C), o ciclopropil(alquilo 1-6C);

20 Ar<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C), F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, OH, O-(alquilo 1-6C), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo 1-6C), C(=O)NH(alquilo 1-3C)N(alquilo 1-3C)<sub>2</sub> y C(=O)NH(alquilo 1-3C)hetCyc<sup>2</sup>;

25 hetAr<sup>4</sup> es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C), F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, OH, O-(alquilo 1-6C), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo 1-6C), C(=O)NH(alquilo 1-3C)N(alquilo 1-3C)<sub>2</sub> y C(=O)NH(alquilo 1-3C)hetCyc<sup>2</sup>;

Ar<sup>3</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, y alquilo (1-6C);

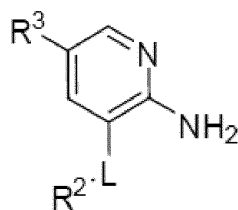
hetAr<sup>5</sup> es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo;

30 hetAr<sup>6</sup> es un anillo heteroaromático bicíclico de 9-10 miembros que tiene 2-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O (con la condición de que el anillo no contiene un enlace O-O) que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C), F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, OH, -O-(alquilo 1-6C), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo 1-6C) y C(=O)NH(alquilo 1-3C)N(alquilo 1-3C)<sub>2</sub>;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo (1-6C), alquil (1-6C)OH, o CF<sub>3</sub>; y

35 hetCyc<sup>1</sup> y hetCyc<sup>2</sup> son independientemente un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de N y O.

Según un segundo aspecto, la presente invención proporciona un nuevo intermedio clave para preparar un compuesto de la fórmula general I descrita más adelante. En esta segunda realización la invención proporciona un compuesto de la fórmula:



donde:

5 con la condición de que el compuesto no es 5-cloro-3-fenoxipiridin-2-amina, 5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-amina, 5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-amina, 3-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)piridin-2-amina, 5-bromo-3-fenoxipiridin-2-amina;

L es O o S;

R<sup>2</sup> es Ar<sup>1</sup>, hetAr<sup>1</sup>, hetAr<sup>2</sup>, o hetAr<sup>3</sup>;

10 Ar<sup>1</sup> es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C), F, Br, CF<sub>3</sub>, OH, CN, SO<sub>2</sub>Me, C(=O)NH(alquil 1-3C)N(alquil)<sub>2</sub> y C(=O)NH(alquil 1-3C)hetCyc<sup>1</sup>;

hetAr<sup>1</sup> es un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de (alquilo 1-6C), Cl, CF<sub>3</sub> y (alquil 1-6C)OH;

hetAr<sup>2</sup> es un sistema de anillos heteroarilo bicíclico 5,6 o 6,6 parcialmente insaturado, que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y que opcionalmente tiene un átomo de oxígeno en el anillo;

15 hetAr<sup>3</sup> es un anillo heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo;

R<sup>3</sup> es Cl, Br, CF<sub>3</sub>, arilo, hetAr<sup>a</sup>, SR<sup>6</sup> o OR<sup>6</sup>;

hetAr<sup>a</sup> es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo;

R<sup>6</sup> es Ar<sup>2</sup>, hetAr<sup>4</sup>, (alquilo 1-6C), -(alquil 1-6C)OH, polihidroxi(alquilo 1-6C), -CH(R<sup>9</sup>)-Ar<sup>3</sup>, -CH(R<sup>10</sup>)-hetAr<sup>5</sup>, hetAr<sup>6</sup>, cicloalquilo (5-6C) sustituido con 1 a 4 OH, (alcoxi 1-3 C)(alquilo 1-6C), o ciclopropil(alquilo 1-6C);

20 Ar<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C), F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, OH, O-(alquilo 1-6C), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo 1-6C), C(=O)NH(alquil 1-3C)N(alquil 1-3C)<sub>2</sub> y C(=O)NH(alquilo 1-3C)hetCyc<sup>2</sup>;

25 hetAr<sup>4</sup> es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C), F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, OH, O-(alquilo 1-6C), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo 1-6C), C(=O)NH(alquil 1-3C)N(alquil 1-3C)<sub>2</sub> y C(=O)NH(alquil 1-3C)hetCyc<sup>2</sup>;

Ar<sup>3</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, y alquilo (1-6C);

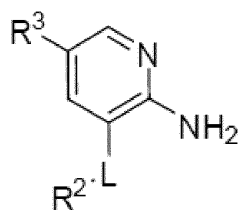
hetAr<sup>5</sup> es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo;

30 hetAr<sup>6</sup> es un anillo heteroaromático bicíclico de 9-10 miembros que tiene 2-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O (con la condición de que el anillo no contiene un enlace O-O) que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C), F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, OH, -O-(alquilo 1-6C), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo 1-6C) y C(=O)NH(alquil 1-3C)N(alquil 1-3C)<sub>2</sub>;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo (1-6C), alquil (1-6C)OH, o CF<sub>3</sub>; y

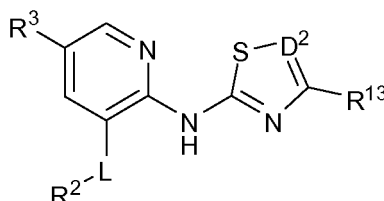
35 hetCyc<sup>1</sup> y hetCyc<sup>2</sup> son independientemente un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de N y O.

En este segundo aspecto de la invención una realización particular se representa por un compuesto de la fórmula:



donde L es O.

Por consiguiente, la presente invención proporciona nuevos intermedios clave para preparar un compuesto de la fórmula general I:



5

o una de sus sales, en donde:

R<sup>13</sup> es un polihidroxi-alquilo (2-6C), metoxi(polihidroxi-alquilo (3-6C)) o polihidroxi-cicloalquilo (5-6C);

L es O o S;

D<sup>2</sup> es N o CH;

10 R<sup>2</sup> es Ar<sup>1</sup>, hetAr<sup>1</sup>, hetAr<sup>2</sup>, o hetAr<sup>3</sup>;

Ar<sup>1</sup> es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C), F, Br, CF<sub>3</sub>, OH, CN, SO<sub>2</sub>Me, C(=O)NH(alquilo 1-3C)N(alquilo)<sub>2</sub> y C(=O)NH(alquilo 1-3C)hetCyc<sup>1</sup>;

15 hetAr<sup>1</sup> es un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de (alquilo 1-6C), Cl, CF<sub>3</sub> y (alquilo 1-6C)OH;

hetAr<sup>2</sup> es un sistema de anillos heteroarilo bicíclico 5,6 o 6,6 parcialmente insaturado, que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y que opcionalmente tiene un átomo de oxígeno en el anillo;

hetAr<sup>3</sup> es un anillo heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo;

R<sup>3</sup> es Cl, Br, CF<sub>3</sub>, arilo, hetAr<sup>a</sup>, SR<sup>6</sup> o OR<sup>6</sup>;

20 hetAr<sup>a</sup> es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo;

R<sup>6</sup> es Ar<sup>2</sup>, hetAr<sup>4</sup>, (alquilo 1-6C), -(alquilo 1-6C)OH, polihidroxi(alquilo 1-6C), -CH(R<sup>9</sup>)-Ar<sup>3</sup>, -CH(R<sup>10</sup>)-hetAr<sup>5</sup>, hetAr<sup>6</sup>, cicloalquilo (5-6C) sustituido con 1 a 4 OH, (alcoxi 1-3 C)(alquilo 1-6C), o ciclopropil(alquilo 1-6C);

25 Ar<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C), F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, OH, O-alquilo (1-6C), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo 1-6C), C(=O)NH(alquilo 1-3C)N(alquilo 1-3C)<sub>2</sub> y C(=O)NH(alquilo 1-3C)hetCyc<sup>2</sup>;

hetAr<sup>4</sup> es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de (alquilo 1-6C), F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, OH, O-alquilo (1-6C), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo 1-6C), C(=O)NH(alquilo 1-3C)N(alquilo 1-3C)<sub>2</sub> y C(=O)NH(alquilo 1-3C)hetCyc<sup>2</sup>;

30 Ar<sup>3</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, y alquilo (1-6C);

hetAr<sup>5</sup> es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo;

hetAr<sup>6</sup> es un anillo heteroaromático bicíclico de 9-10 miembros que tiene 2-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O (con la condición de que el anillo no contiene un enlace O-O) que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C), F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, OH, -O-

(alquilo 1-6C), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo 1-6C) y C(=O)NH(alquil 1-3C)N(alquil 1-3C)<sub>2</sub>;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo (1-6C), alquil(1-6C)OH, o CF<sub>3</sub>; y

3

hetCyc<sup>1</sup> y hetCyc<sup>2</sup> son independientemente un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de N and O.

5 Los compuestos de la fórmula I incluyen compuestos, incluyendo las sales de los mismos, en los que:

R<sup>13</sup> es un polihidroxi-alquilo (2-6C) o polihidroxi-cicloalquilo (5-6C);

L es O o S;

D<sup>2</sup> es N o CH;

R<sup>2</sup> es Ar<sup>1</sup>, hetAr<sup>1</sup>, hetAr<sup>2</sup>, o hetAr<sup>3</sup>;

10 Ar<sup>1</sup> es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C), F, Br, CF<sub>3</sub>, OH, CN, SO<sub>2</sub>Me, C(=O)NH(alquil 1-3C)N(alquil)<sub>2</sub> y C(=O)NH(alquil 1-3C)hetCyc<sup>1</sup>;

hetAr<sup>1</sup> es un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de (alquilo 1-6C), Cl, CF<sub>3</sub> y (alquil 1-6C)OH;

15 hetAr<sup>2</sup> es un sistema de anillos heteroarilo bicíclico 5,6 o 6,6 parcialmente insaturado que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y que opcionalmente tiene un átomo de oxígeno en el anillo;

hetAr<sup>3</sup> es un anillo heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros, que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo;

R<sup>3</sup> es Cl, Br, CF<sub>3</sub>, arilo, hetAr<sup>a</sup>, SR<sup>6</sup> o OR<sup>6</sup>;

hetAr<sup>a</sup> es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo;

20 R<sup>6</sup> es Ar<sup>2</sup>, hetAr<sup>4</sup>, (alquilo 1-6C), -(alquil 1-6C)OH, polihidroxi(alquilo 1-6C), -CH(R<sup>9</sup>)-Ar<sup>3</sup>, -CH(R<sup>10</sup>)-hetAr<sup>5</sup>, hetAr<sup>6</sup> o cicloalquilo (5-6C) sustituido con 1 a 4 OH;

Ar<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C), F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, OH, O-(alquilo 1-6C), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo 1-6C), C(=O)NH(alquil 1-3C)N(alquil)<sub>2</sub> y C(=O)NH(alquil 1-3C)hetCyc<sup>2</sup>;

25 hetAr<sup>4</sup> es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de (alquilo 1-6C), F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, OH, O-(alquilo 1-6C), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo 1-6C), C(=O)NH(alquil 1-3C)N(alquil)<sub>2</sub> y C(=O)NH(alquil 1-3C)hetCyc<sup>2</sup>;

Ar<sup>3</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, y alquilo (1-6C);

30 hetAr<sup>5</sup> es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo;

hetAr<sup>6</sup> es un anillo heteroaromático bicíclico de 9-10 miembros que tiene 2-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O (con la condición de que el anillo no contiene un enlace O-O) que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C), F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, OH, -O-(alquilo 1-6C), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo 1-6C) y C(=O)NH(alquil 1-3C)N(alquil 1-3C)<sub>2</sub>;

35 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo (1-6C), alquil (1-6C)OH, o CF<sub>3</sub>; y

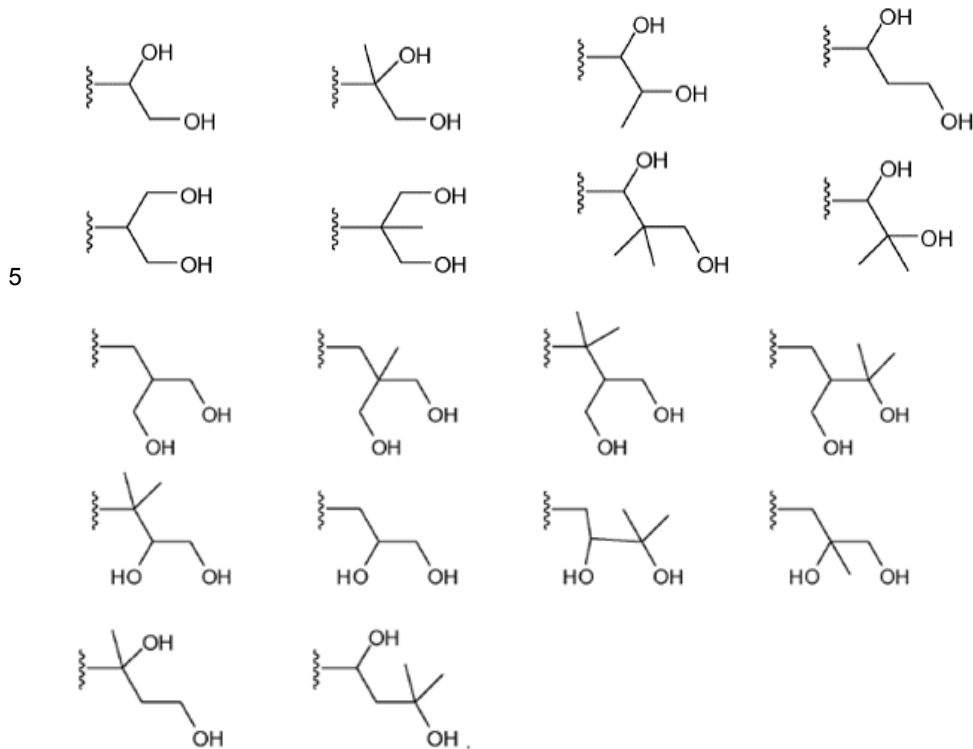
hetCyc<sup>1</sup> y hetCyc<sup>2</sup> son independientemente un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de N y O.

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

En una realización de la fórmula I, R<sup>13</sup> es un polihidroxi-alquilo (2-6C). Por ejemplo, en una realización R<sup>13</sup> es un grupo

alquilo (2-6C) sustituido con dos a tres grupos hidroxilo, por ejemplo, dos grupos hidroxilo. Los ejemplos incluyen grupos etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo e isopentilo sustituidos con 2-3 grupos hidroxilo, por ejemplo 2 grupos hidroxilo.

Valores particulares para  $R^{13}$  incluyen las estructuras:

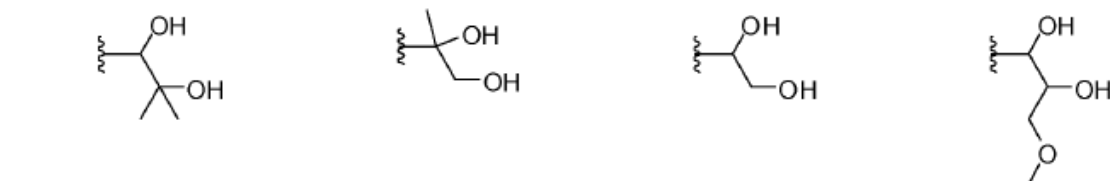


En ciertas realizaciones,  $R^{13}$  es un metoxi(polihidroxi-alquilo (3-6C)). En ciertas realizaciones,  $R^{13}$  es un metoxi(dihidroxi-alquilo (3-6C)). Un ejemplo de un valor particular para  $R^{13}$  es la estructura:



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

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



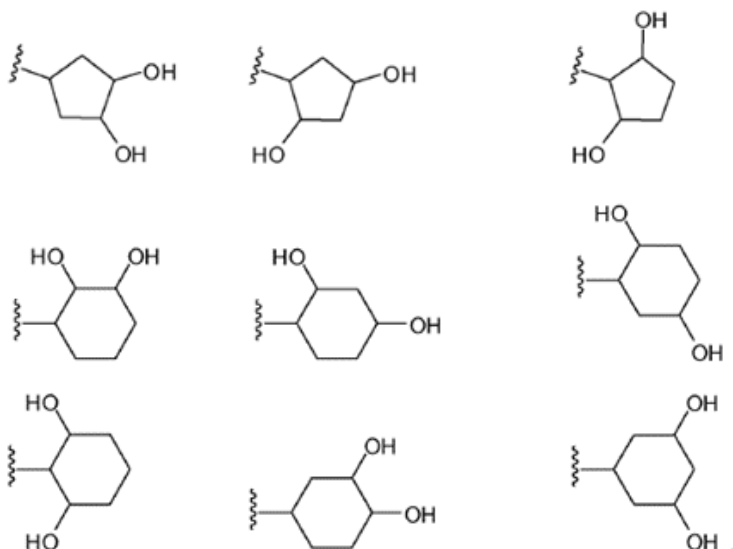
En realizaciones particulares,  $R^{13}$  es 1,2-dihidroxietilo.

En ciertas realizaciones,  $R^{13}$  es un grupo polihidroxi-alquilo (2-6C) en el cual uno de los grupos hidroxilo está sobre el carbono alfa. En una realización, el carbono alfa está en configuración *S*. En otras realizaciones, el carbono alfa está en configuración *R*. Un valor particular para  $R^{13}$  es (*S*)-1,2-dihidroxietilo o (*R*)-1,2-dihidroxietilo, que se pueden representar, respectivamente, por las estructuras:



En una realización de la fórmula I,  $R^{13}$  es un grupo polihidroxi-cicloalquilo (5-6C). Por ejemplo, en ciertas realizaciones,  $R^{13}$  es ciclopentilo o ciclohexilo sustituido con 2-3 grupos hidroxilo, por ejemplo 2 grupos hidroxilo. Valores particulares para  $R^{13}$  incluyen las estructuras:

5

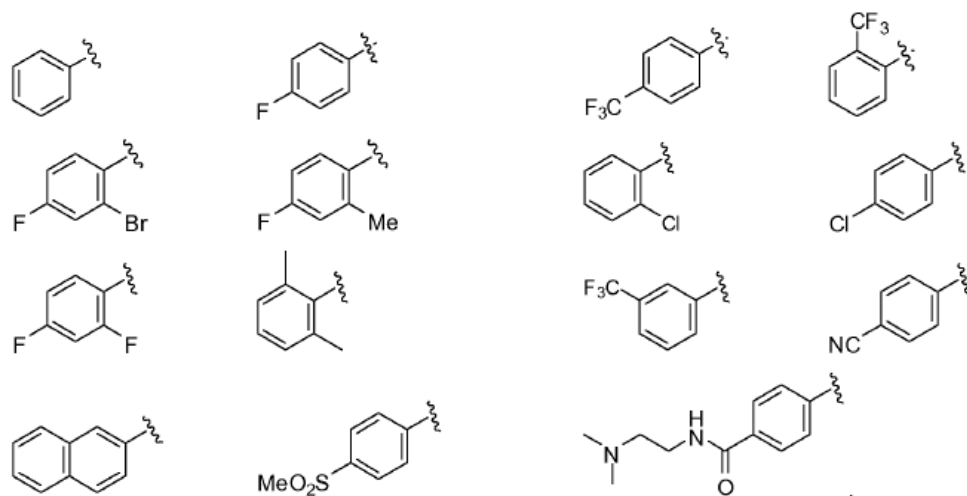


10

En ciertas realizaciones,  $R^2$  es  $Ar^1$ . En ciertas realizaciones,  $Ar^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C), F, Br, Cl,  $CF_3$ , CN, OH,  $-O$ -(alquilo 1-6C),  $C(=O)OH$ ,  $C(=O)O$ (alquilo 1-6C),  $C(=O)NH$ (alquil 1-3C) $N$ (alquil 1-3C) $_2$  y  $C(=O)NH$ (alquil 1-3C)hetCyc<sup>1</sup>. En ciertas realizaciones  $Ar^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo  $C_1$ - $C_6$ , F, Br y  $CF_3$ .

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

Ejemplos de realizaciones de  $R^2$  cuando se representa por  $Ar^1$  incluyen las estructuras:



15

En una realización,  $R^2$  es hetAr<sup>1</sup>.



En una realización,  $\text{hetAr}^1$  está insustituido. En otra realización,  $\text{hetAr}^1$  está sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de (alquilo 1-6C), Cl,  $\text{CF}_3$  y (alquil 1-5C)OH.

En una realización,  $\text{hetAr}^1$  es un grupo heteroarilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo. Los ejemplos de  $\text{hetAr}^1$  incluyen grupos piridilo, pirazinilo y piridazinilo insustituidos o sustituidos.

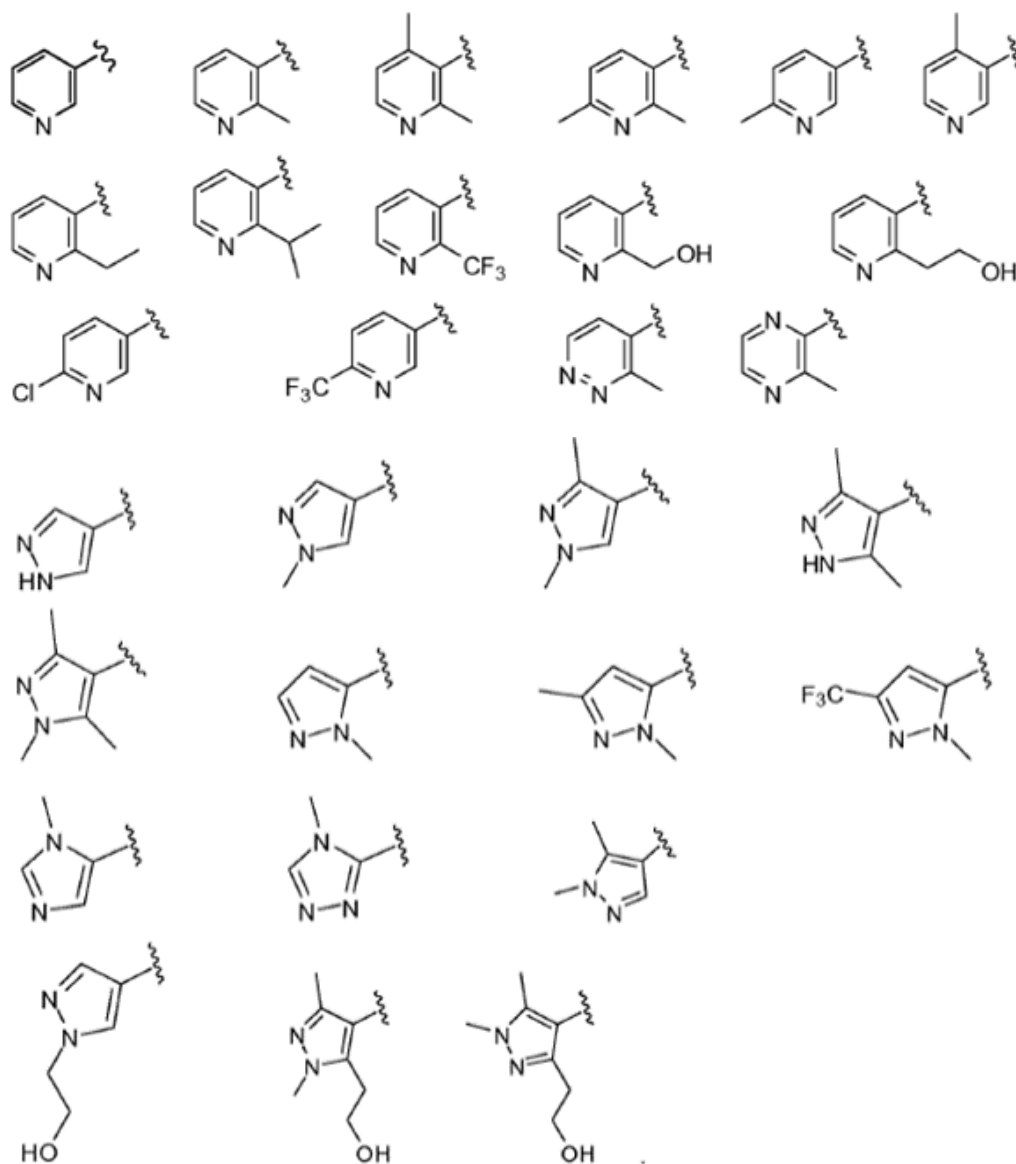
5 En cierta realización, el  $\text{hetAr}^1$  de 6 miembros está insustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de metilo, etilo, isopropilo, cloro,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ , y  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ . Los ejemplos incluyen piridilo, metilpiridilo, dimetilpiridilo, etilpiridilo, isopropilpiridilo, cloropiridilo, trifluorometilpiridilo, hidroximetilpiridilo, hidroxietilpiridilo, metilpirazinilo y metilpiridazinilo.

En otra realización,  $\text{hetAr}^1$  es un grupo heteroarilo de 5 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo. Los ejemplos incluyen grupos pirazolilo, imidazolilo y triazolilo. En ciertas realizaciones, el  $\text{hetAr}^1$

10 de 5 miembros está insustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de (alquilo 1-6C),  $\text{CF}_3$ , Cl, o (alquil 1-3C)OH, por ejemplo uno o más grupos seleccionados independientemente de metilo, etilo, isopropilo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$  y  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ . Los ejemplos incluyen los grupos pirazolilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, imidazolilo, metilimidazolilo, dimetilimidazolilo, hidroxietilpirazolilo, y dimetilhidroxietilpirazolilo.

15 Otros ejemplos de  $\text{hetAr}^1$  incluyen los grupos etilpirazolilo y trimetilpirazolilo.

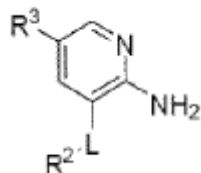
Valores particulares para  $\text{R}^2$  cuando está representado por  $\text{hetAr}^1$  incluyen las estructuras:



Valores adicionales para  $R^2$  cuando está representado por  $\text{hetAr}^1$  incluyen las estructuras:

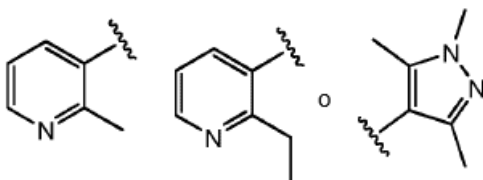


Una realización particular de los intermedios de la presente invención se representa por un compuesto de la fórmula definida anteriormente



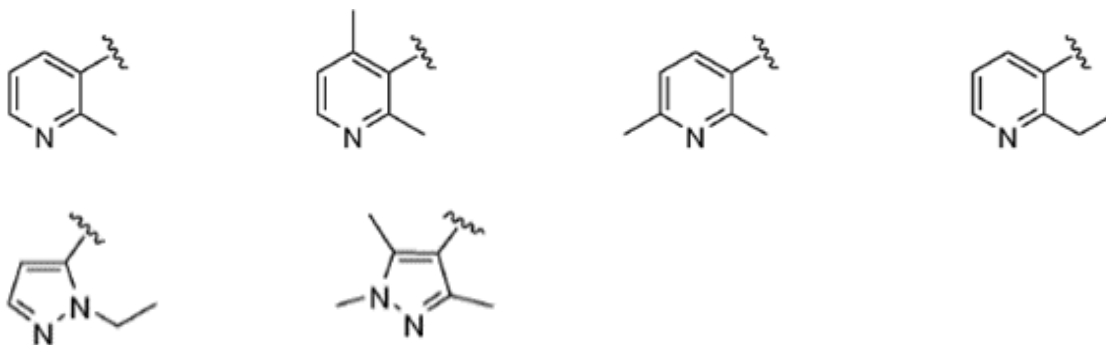
5

donde  $R^2$  es



10

En ciertas realizaciones de la fórmula I,  $R^2$  es un anillo piridilo o pirazolilo sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C). En ciertas realizaciones,  $R^2$  es pirid-3-ilo, pirazol-4-ilo o pirazol-5-ilo sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de metilo y etilo. Valores particulares para  $R^2$  incluyen las estructuras:



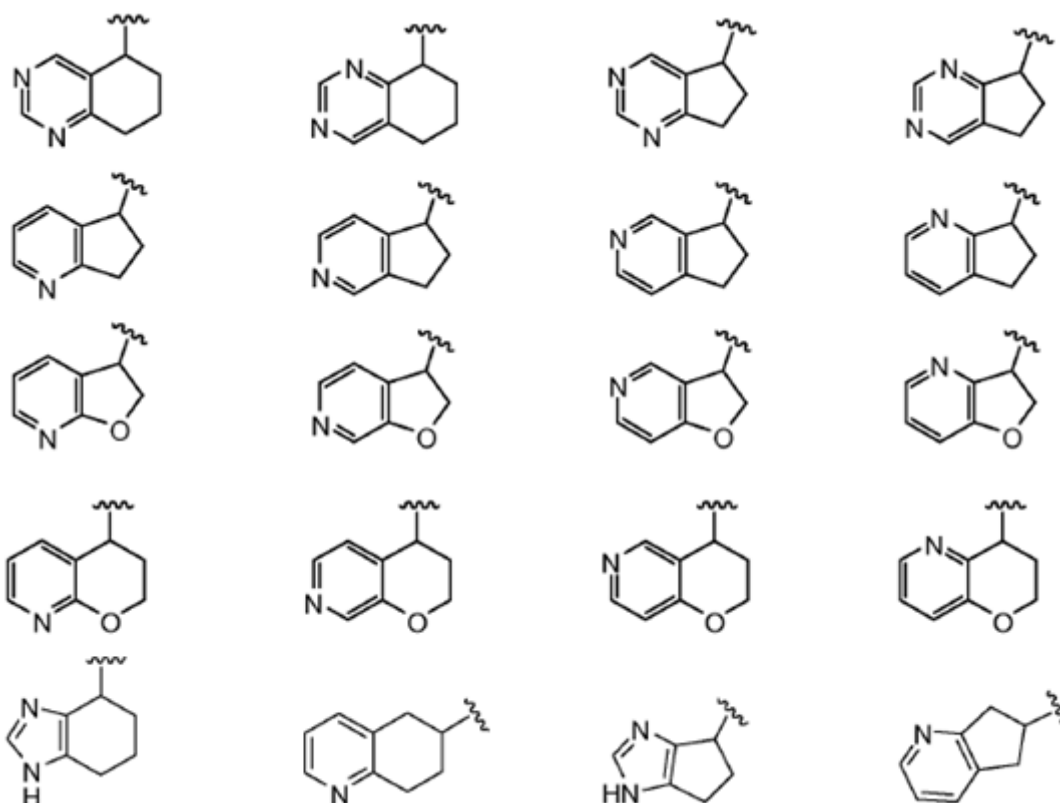
15

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

20

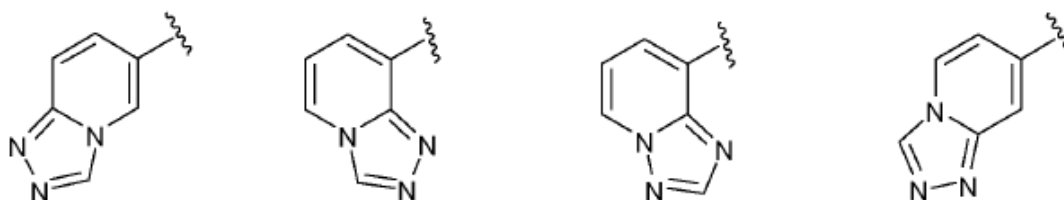
Ejemplos particulares de  $R^2$  cuando está representado por  $\text{hetAr}^2$  incluyen las estructuras:



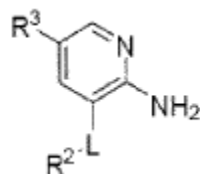


5 En ciertas realizaciones,  $R^2$  es  $\text{hetAr}^3$  en donde  $\text{hetAr}^3$  es un anillo heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo. Los ejemplos de dichos sistemas de anillos incluyen los anillos [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo y [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo.

Valores particulares para  $R^2$  cuando está representado por  $\text{hetAr}^3$  incluyen las estructuras:



Con respecto al grupo  $R^3$  de la fórmula I, en ciertas realizaciones  $R^3$  es  $\text{SR}^6$ . Por lo tanto, una realización particular de los intermedios de la presente invención se representa por un compuesto de la fórmula definida anteriormente



10

donde  $R^3$  es  $\text{SR}^6$ ; y  $R^6$  es  $\text{Ar}^2$ ,  $\text{hetAr}^4$ , (alquilo 1-6C), -(alquilo 1-6C)OH, polihidroxi(alquilo 1-6C),  $-\text{CH}(\text{R}^9)-\text{Ar}^3$ ,  $-\text{CH}(\text{R}^{10})-\text{hetAr}^5$ ,  $\text{hetAr}^6$ , cicloalquilo (5-6C) sustituido con 1 a 4 OH, (alcoxi 1-3 C)(alquilo 1-6C), o ciclopropil(alquilo 1-6C).

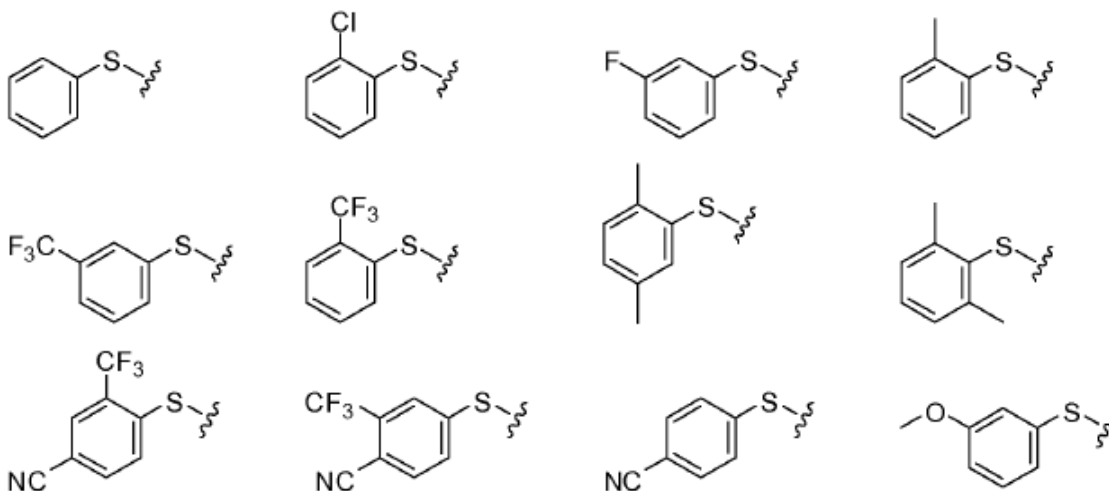
15

En cierta realización,  $R^3$  es  $\text{SR}^6$  y  $R^6$  es  $\text{Ar}^2$ . En ciertas realizaciones,  $\text{Ar}^2$  está insustituido. En otras realizaciones,  $\text{Ar}^2$  está sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C), F, Br, Cl,  $\text{CF}_3$ , CN, OH, -O-(alquilo 1-6C),  $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{alquilo 1-6C})$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{alquilo 1-3C})\text{N}(\text{alquilo 1-3C})_2$  y  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{alquilo 1-3C})\text{hetCyc}^2$ . En ciertas realizaciones,  $\text{Ar}^2$  está sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de Cl, alquilo (1-6C), CN,  $\text{CF}_3$ , y -O(alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ).

En una cierta realización, Ar<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido.

Ejemplos de realizaciones de R<sup>3</sup> cuando está representado por -S-Ar<sup>2</sup> incluyen feniltio, (clorofenil)tio, (fluorofenil)tio, (metilfenil)tio, (trifluorometilfenil)tio, (dimetilfenil)tio, (cianotrifluorometilfenil)tio, (cianofenil)tio, y (metoxifenil)tio.

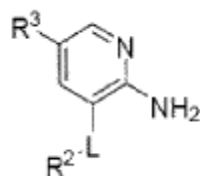
Valores particulares de R<sup>3</sup> cuando está representado por -S-Ar<sup>2</sup> incluyen las estructuras:



5

En otra realización de la fórmula I, R<sup>3</sup> es SR<sup>6</sup> en donde R<sup>6</sup> es hetAr<sup>4</sup>, y hetAr<sup>4</sup> es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo. Los ejemplos incluyen los anillos piridilo, pirimidilo, pirrolilo, imidazolilo y triazolilo opcionalmente sustituidos. En ciertas realizaciones, hetAr<sup>4</sup> está insustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C), F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, OH, -O-(alquilo 1-6C), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo 1-6C), C(=O)NH(alquil 1-3C)N(alquil 1-3C)<sub>2</sub> y C(=O)NH(alquilo 1-3C)hetCyc<sup>2</sup>. En realizaciones particulares, hetAr<sup>4</sup> está sustituido con uno o más grupos alquilo (1-6C), por ejemplo, uno o más grupos metilo. Por lo tanto, una realización particular de los intermedios de la presente invención está representada por un compuesto de la fórmula definida anteriormente

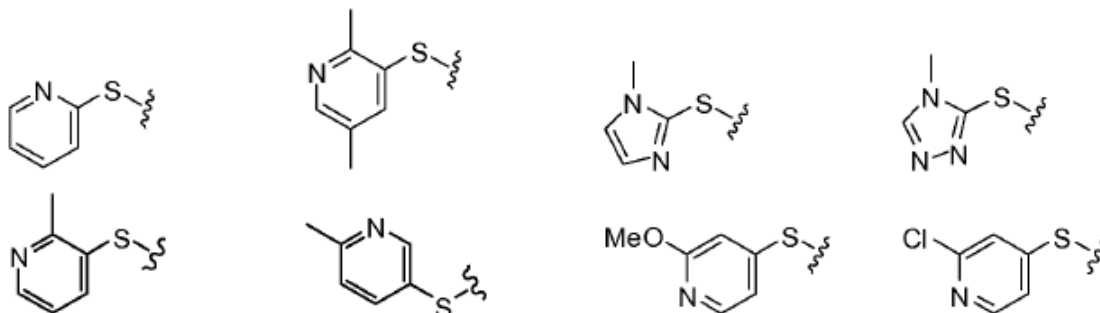
10



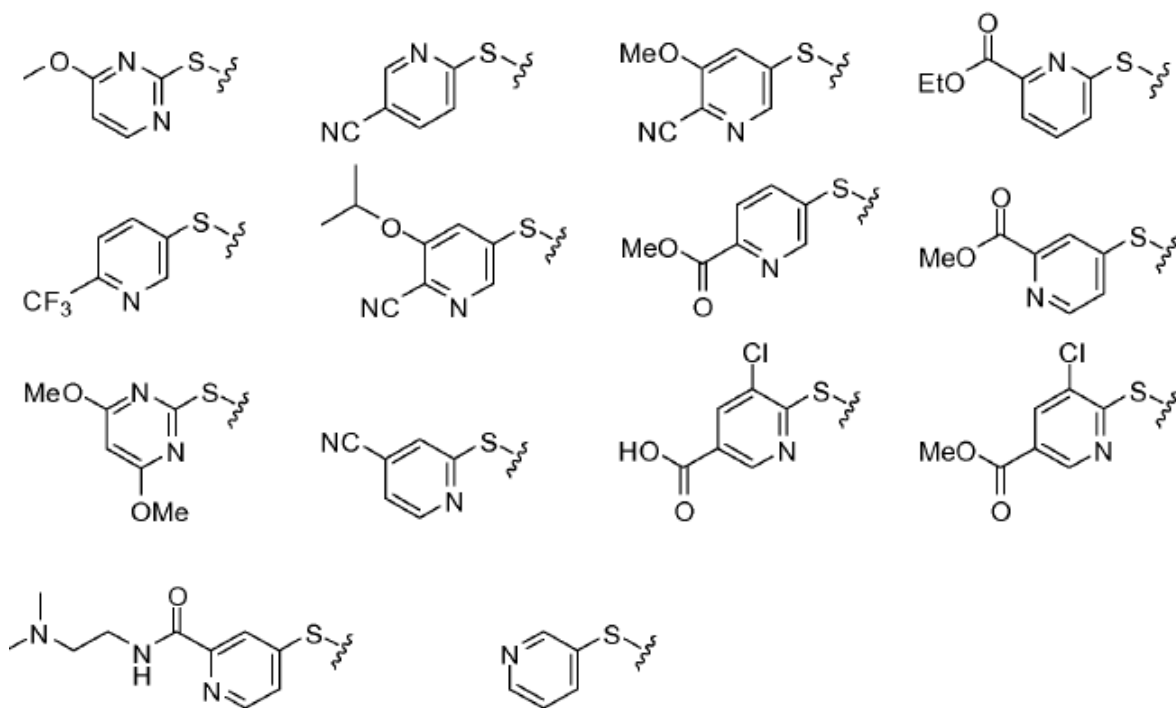
15

donde R<sup>3</sup> es SR<sup>6</sup> y R<sup>6</sup> es hetAr<sup>4</sup>, y donde hetAr<sup>4</sup> es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C), F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, OH, O-(alquilo 1-6C), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo 1-6C), C(=O)NH(alquil 1-3C)N(alquil 1-3C)<sub>2</sub> y C(=O)NH(alquilo 1-3C)hetCyc<sup>2</sup>.

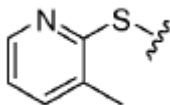
Valores particulares para R<sup>3</sup> cuando está representado por -S-hetAr<sup>4</sup> incluyen las estructuras:



20

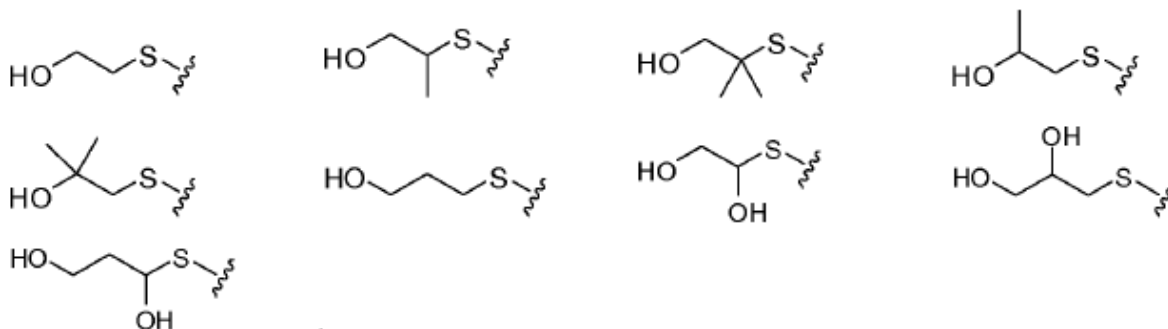


Un valor adicional de -S-hetAr<sup>4</sup> incluye la estructura:



- 5 Se hace particular mención de los grupos -S-hetAr<sup>4</sup> seleccionados de -S-(metilpiridilo), -S-(dimetilpiridilo), -S-(metilimidazilo), y -S-(metiltriazolilo).

En otra realización de la fórmula I, R<sup>3</sup> es SR<sup>6</sup> en donde R<sup>6</sup> es (alquilo 1-6C)OH o polihidroxi(alquilo 1-6C). Ejemplos de grupos polihidroxi(alquilo 1-6C) incluyen grupos alquilo 1-6C sustituidos con 2 a 3 grupos hidroxilo. Valores particulares incluyen las estructuras:

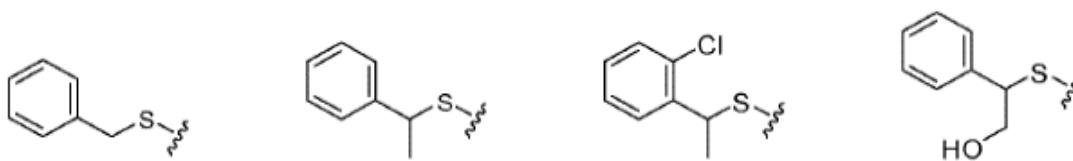


10

En ciertas realizaciones, R<sup>3</sup> es SR<sup>6</sup> en donde R<sup>6</sup> es cicloalquilo (5-6C) sustituido con 1-4 grupos OH, por ejemplo 1-2 grupos OH.

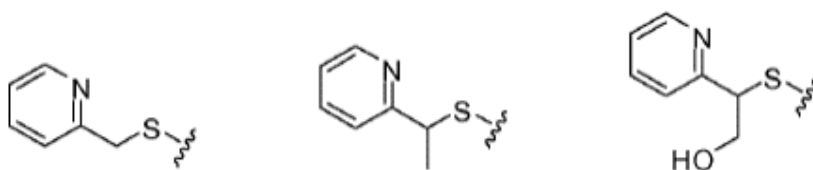
En otra realización de la fórmula I, R<sup>3</sup> es SR<sup>6</sup> en donde R<sup>6</sup> es CH(R<sup>9</sup>)-Ar<sup>3</sup>. En ciertas realizaciones, R<sup>9</sup> es H. En ciertas realizaciones, R<sup>3</sup> es alquilo (1-6C), por ejemplo (alquilo 1-3C), por ejemplo, metilo. En ciertas realizaciones, R<sup>9</sup> es CH<sub>2</sub>OH. En ciertas realizaciones, Ar<sup>3</sup> es un fenilo insustituido. En otras realizaciones, Ar<sup>3</sup> es fenilo que está sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, y alquilo (1-6C). Valores particulares para R<sup>3</sup> cuando está representado por S-CH(R<sup>9</sup>)-Ar<sup>3</sup> incluyen las estructuras:

15



En otra realización de la fórmula I,  $R^3$  es  $SR^6$  en donde  $R^6$  es  $CH(R^{10})-hetAr^5$ . En ciertas realizaciones,  $R^{10}$  es H. En ciertas realizaciones,  $R^{10}$  es alquilo (1-6C), por ejemplo (alquilo 1-3C), por ejemplo, metilo. En ciertas realizaciones,  $R^{10}$  es  $CH_2OH$ . En ciertas realizaciones,  $hetAr^5$  es piridilo. En otras realizaciones,  $hetAr^5$  es pirimidilo.

5 Valores particulares para  $R^3$  cuando está representado por  $S-CH(R^{10})-hetAr^5$  incluyen las estructuras:

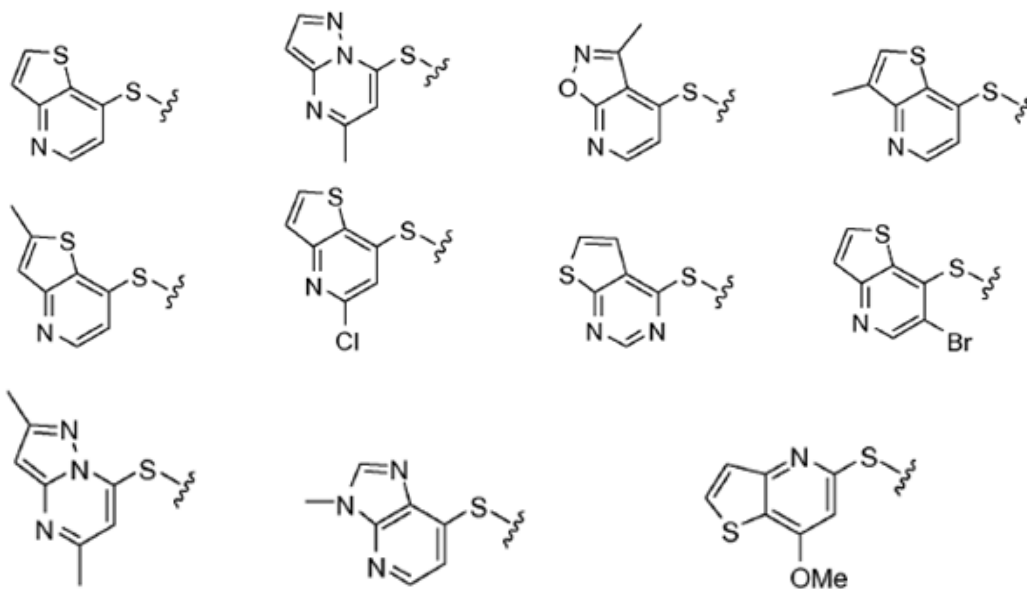


10 En ciertas realizaciones de la fórmula I,  $R^3$  es  $SR^6$  en donde  $R^6$  es  $hetAr^6$  y  $hetAr^6$  es un anillo heteroaromático bicíclico de 9-10 miembros que tiene 2-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O (con la condición de que el anillo no contiene un enlace O-O).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

En ciertas realizaciones,  $hetAr^6$  está insustituido. En ciertas realizaciones,  $hetAr^6$  está sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C), F, Br, Cl,  $CF_3$ , CN, OH,  $-O-(alquilo\ 1-6C)$ ,  $C(=O)OH$ ,  $C(=O)O(alquilo\ 1-6C)$  y  $C(=O)NH(alquilo\ 1-3C)N(alquilo\ 1-3C)_2$ .

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

Valores particulares de  $R^3$  cuando está representado por  $S-hetAr^6$  incluyen las estructuras:



20 En ciertas realizaciones,  $R^3$  es  $SR^6$  en donde  $R^6$  es alquilo (1-6C). Un valor particular para  $R^3$  cuando está representado por  $-S(alquilo\ 1-6C)$  es SMe.

En ciertas realizaciones,  $R^3$  es  $SR^6$  en donde  $R^6$  es (alcoxi 1-3C)(alquilo 1-6C). Ejemplos de  $R^6$  incluyen los grupos metoxi(alquilo 1-6C). Valores particulares para  $SR^6$  incluyen  $-S(CH_2CH_2)OMe$  y  $-S(CH_2CH_2CH_2)OMe$ .

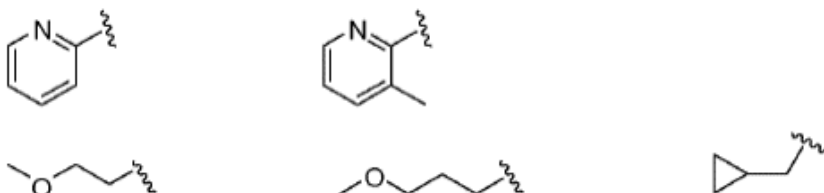
En ciertas realizaciones,  $R^3$  es  $SR^6$  en donde  $R^6$  es ciclopropil(alquilo 1-6C). Un valor particular para  $SR^6$  es  $-SCH_2$

(ciclopropilo).

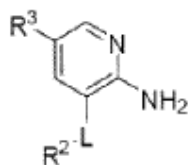
En ciertas realizaciones,  $R^3$  es  $SR^6$  en donde  $R^6$  se selecciona de (alcoxi 1-3C)(alquilo 1-6C), ciclopropil(alquilo 1-6 C), y piridilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de (alquilo 1-6C).

5 En ciertas realizaciones,  $R^3$  es  $SR^6$  en donde  $R^6$  se selecciona de metoxi(alquilo 2-3C), ciclopropilmetilo, o piridil-2-ilo opcionalmente sustituido con (alquilo 1-6C).

Valores particulares para  $R^6$  de la fórmula I incluyen las estructuras:



Una realización particular de los intermedios de la presente invención está representada por un compuesto de la fórmula definida anteriormente



10

donde  $R^3$  es



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

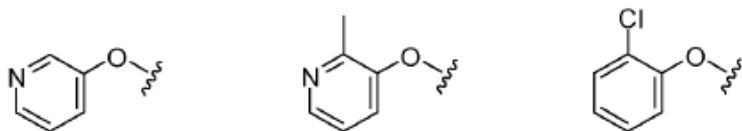
15 En ciertas realizaciones,  $R^3$  es  $hetAr^a$ . En ciertas realizaciones,  $R^3$  es piridilo o pirimidilo. En una realización particular,  $R^3$  es 2-piridilo.

En ciertas realizaciones,  $R^3$  es Cl.

En ciertas realizaciones,  $R^3$  es Br.

En ciertas realizaciones,  $R^3$  es  $CF_3$ .

20 En ciertas realizaciones,  $R^3$  es  $OR^6$ . En una realización,  $R^6$  es un  $Ar^2$  opcionalmente sustituido. En otras realizaciones,  $R^6$  es un  $hetAr^4$  opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones,  $hetAr^4$  es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 nitrógenos en el anillo, por ejemplo, piridilo. Ejemplos de grupos  $R^6$  incluyen fenilo, clorofenilo, piridilo y metilpiridilo. Valores particulares de  $R^3$  cuando está representado por  $OR^6$  incluyen las estructuras:



En ciertas realizaciones,  $R^3$  es  $OR^6$  donde  $R^6$  es  $hetAr^4$ .

25 En ciertas realizaciones,  $R^3$  es  $OR^6$  donde  $R^6$  es (alquilo 1-6C).

En ciertas realizaciones,  $R^3$  es  $OR^6$  donde  $R^6$  es (alquil 1-6C)OH.

En ciertas realizaciones,  $R^3$  es  $OR^6$  donde  $R^6$  es polihidroxi(alquilo 1-6C).

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

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

En ciertas realizaciones,  $R^3$  es  $OR^6$  donde  $R^6$  es  $hetAr^6$ .

En ciertas realizaciones,  $R^3$  es  $OR^6$  donde  $R^6$  es cicloalquilo (5-6C) sustituido con 1-4 OH.

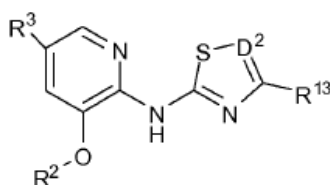
5 En una realización los intermedios de la invención son para preparar un compuesto de la fórmula I, en donde  $D^2$  es CH.

En una realización los intermedios de la invención son para preparar un compuesto de la fórmula I, en donde  $D^2$  es N.

En una realización los intermedios de la invención son para preparar un compuesto de la fórmula I, en donde L es O.

En una realización los intermedios de la invención son para preparar un compuesto de la fórmula I, en donde L es S.

10 Los compuestos de la fórmula I a ser preparados con los intermedios de la invención incluyen también los compuestos de la fórmula Ia



Ia

y sus sales, en donde:

$R^{13}$  es un dihidroxi-alquilo (2-6C) o dihidroxi-cicloalquilo (5-6C);

$D^2$  es N o CH;

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

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

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

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

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

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

$R^6$  es  $Ar^2$ ,  $hetAr^4$ , (alquil 1-6C)OH,  $CH(R^9)-Ar^3$ , o  $CH(R^{10})-hetAr^5$ ;

25  $Ar^2$  es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C), F, Br, Cl,  $CF_3$ , CN, OH, O-(alquilo 1-6C),  $C(=O)OH$ ,  $C(=O)O$ (alquilo 1-6C),  $C(=O)NH$ (alquil 1-3C)N(alquil 1-3C)<sub>2</sub> y  $C(=O)NH$ (alquilo 1-3C)hetCyc<sup>2</sup>;

$hetAr^4$  es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C), F, Br, Cl,  $CF_3$ , CN, OH, O-(alquilo 1-6C),  $C(=O)OH$ ,  $C(=O)O$ (alquilo 1-6C),  $C(=O)NH$ (alquil 1-3C)N(alquil 1-3C)<sub>2</sub> y  $C(=O)NH$ (alquilo 1-3C)hetCyc<sup>2</sup>;

30  $Ar^3$  es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, y alquilo (1-6C);

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

$R^9$  y  $R^{10}$  son independientemente hidrógeno, alquilo (1-6C), o  $CH_2OH$ .

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

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



En ciertas realizaciones de la fórmula **1a**, R<sup>2</sup> es hetAr<sup>3</sup>.

En ciertas realizaciones de la fórmula **1a**, R<sup>3</sup> es Cl.

En ciertas realizaciones de la fórmula **1a**, R<sup>3</sup> es Br.

En ciertas realizaciones de la fórmula **1a**, R<sup>3</sup> es CF<sub>3</sub>.

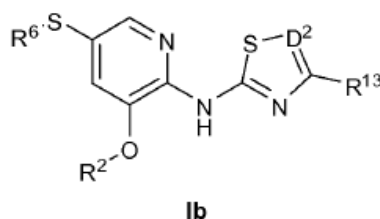
5 En ciertas realizaciones de la fórmula **1a**, R<sup>3</sup> es arilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula **1a**, R<sup>3</sup> es hetAr<sup>a</sup>.

En ciertas realizaciones de la fórmula **1a**, R<sup>3</sup> es SR<sup>6</sup>.

En ciertas realizaciones de la fórmula **1a**, R<sup>3</sup> es OR<sup>6</sup>.

10 Los compuestos de la fórmula **I** a ser preparados con los intermedios de la invención incluyen también los compuestos de la fórmula **1b**



y sus sales, en donde:

R<sup>13</sup> es 1,2-dihidroxi-etilo;

D<sup>2</sup> es N o CH;

15 R<sup>2</sup> es fenilo, piridilo o pirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (1-6C); y

R<sup>6</sup> es fenilo, piridilo o (alquil 1-6C)OH, en donde dichos fenilo y piridilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo (1-6C).

20 Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula **1b** tienen mejores propiedades farmacocinéticas. Por ejemplo, se ha encontrado que ciertos compuestos de la fórmula **1b** tienen mayor biodisponibilidad oral, mayor exposición (esto es, aumento de los niveles sanguíneos con el tiempo), y/o menor aclaramiento. En adición, se ha encontrado que ciertos compuestos de la fórmula **1b** tienen mejor solubilidad acuosa.

En ciertas realizaciones de la fórmula **1b**, R<sup>13</sup> es (S)-1,2-dihidroxi-etilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula **1b**, R<sup>13</sup> es (R)-1,2-dihidroxi-etilo.

25 En ciertas realizaciones de la fórmula **1b**, D<sup>2</sup> es N.

En ciertas realizaciones de la fórmula **1b**, D<sup>2</sup> es CH.

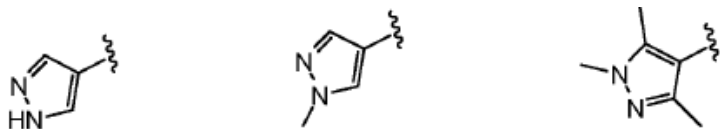
En ciertas realizaciones de la fórmula **1b**, R<sup>2</sup> es fenilo.

30 En ciertas realizaciones de la fórmula **1b**, R<sup>2</sup> es piridilo. En ciertas realizaciones, el grupo piridilo está sustituido con uno o más grupos alquilo (1-6C), por ejemplo, uno o más grupos metilo, por ejemplo, un grupo metilo. En realizaciones particulares de la fórmula **1b**, R<sup>2</sup> se selecciona de las estructuras:



En ciertas realizaciones de la fórmula **1b**, R<sup>2</sup> es pirazolilo que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo (1-6C). En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es 1H-pirazolilo. En realizaciones particulares, R<sup>2</sup> es 1H-pirazol-4-ilo. En

ciertas realizaciones, el grupo pirazolilo está sustituido con uno o más grupos alquilo (1-3C), por ejemplo, uno o más grupos metilo. En realizaciones particulares de la fórmula **1b**, R<sup>2</sup> se selecciona de las estructuras:



En ciertas realizaciones de la fórmula **1b**, R<sup>6</sup> es fenilo.

- 5 En ciertas realizaciones de la fórmula **1b**, R<sup>6</sup> es piridilo. En ciertas realizaciones, R<sup>6</sup> es 3-piridilo. En ciertas realizaciones, el piridilo está sustituido con un grupo alquilo (1-6C), por ejemplo, un grupo metilo. Valores particulares para R<sup>6</sup> incluyen pirid-3-ilo y 2-metilpirid-3-ilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula **1b**, R<sup>6</sup> es (alquil 1-3C)OH. Un valor particular es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

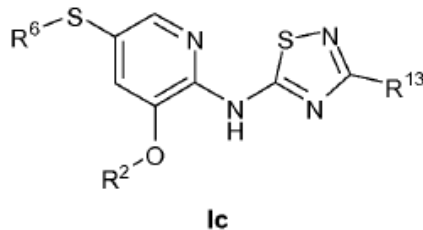
En una realización particular de la fórmula **1b** a ser preparada con los intermedios de la invención:

- 10 D<sup>2</sup> es N;

R<sup>2</sup> es piridilo o pirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos metilo; y

R<sup>3</sup> es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos metilo.

La fórmula **1** a ser preparada con los intermedios de la invención incluye también un compuesto de la fórmula general **1c**:



- 15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

R<sup>13</sup> es dihidroxi-alquilo (2-6C) o metoxi(dihidroxi-alquilo (3-6C));

R<sup>2</sup> es un anillo piridilo o pirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C); y

- 20 R<sup>6</sup> es (alcoxi 1-3C)(alquilo 1-6C)-, ciclopropil(alquilo 1-6 C)-, o piridilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C).

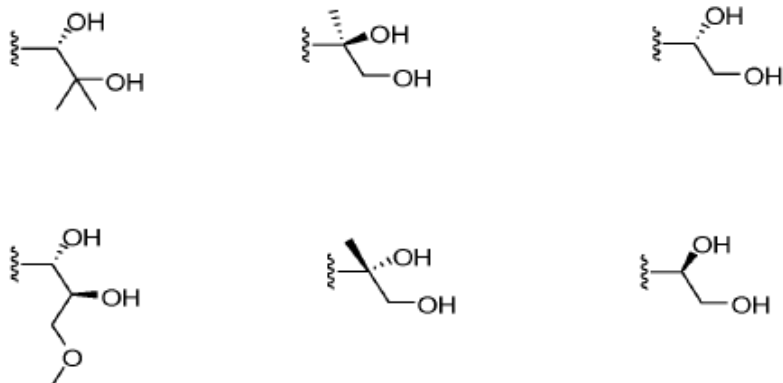
En una realización de la fórmula **1c**, R<sup>13</sup> es dihidroxi(alquilo (2-4C) o metoxi(dihidroxi-alquilo (3-4C))).

En una realización de la fórmula **1c**, R<sup>13</sup> es un 1,2-dihidroxi(alquilo 2-4C) o un metoxi(1,2-dihidroxi-alquilo (3-4C)), tal como 3-metoxi-1,2-dihidroxi(alquilo 3-4C). En una realización de la fórmula **1c**, el carbono alfa del grupo R<sup>13</sup> está en configuración *S*. En otra realización, el carbono alfa del grupo R<sup>13</sup> está en configuración *R*.

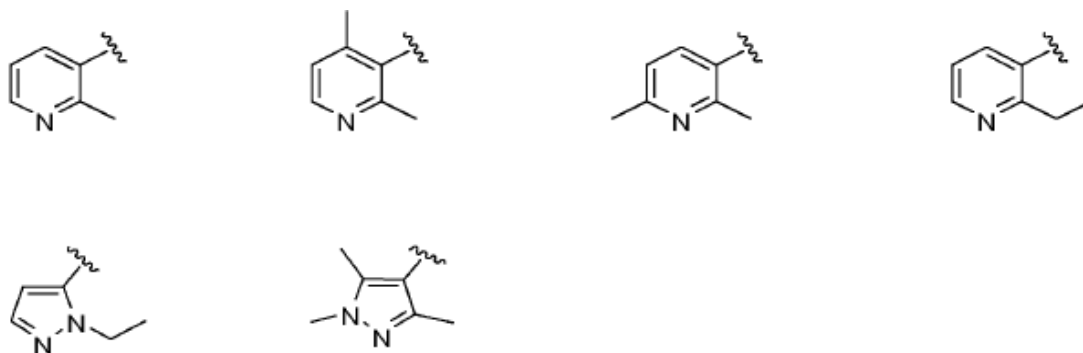
- 25 En una realización de la fórmula **1c**, R<sup>13</sup> se selecciona de las estructuras:



Valores particulares de R<sup>13</sup> para la fórmula **1c** se pueden representar por las estructuras:



En ciertas realizaciones de la fórmula **Ic**, R<sup>2</sup> es pirid-3-ilo, pirazol-4-ilo o pirazol-5-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de (alquilo 1-6C), por ejemplo, uno o más grupos seleccionados independientemente de metilo y etilo. Valores particulares para R<sup>2</sup> incluyen las estructuras:



5

En una realización de la fórmula **Ic**, R<sup>6</sup> es (alcoxi 1-3C)(alquilo 1-6C). En una realización R<sup>6</sup> es CH<sub>3</sub>O-(alquilo 2-3C)-. Valores particulares de R<sup>6</sup> para la fórmula **Ic** incluyen las estructuras:



10

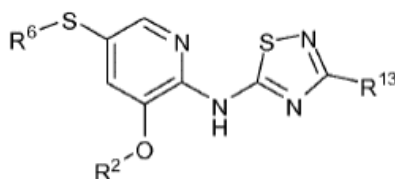
En una realización de la fórmula **Ic**, R<sup>6</sup> es ciclopropil(alquilo 1-6 C)-. En una realización particular, R<sup>6</sup> es ciclopropilmetilo.

En una realización de la fórmula **Ic**, R<sup>6</sup> es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de (alquilo 1-6C). En una realización, R<sup>6</sup> es piridil-2-ilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de (alquilo 1-6C), por ejemplo, uno o más grupos seleccionados independientemente de metilo o etilo. Valores particulares para R<sup>6</sup> de la fórmula **Ic** incluyen las estructuras:



15

La fórmula **I** a ser preparada con los intermedios de la invención incluye también un compuesto de la formula general **Id**:



**Id**

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

$R^{13}$  es un 1,2-dihidroxi-alquilo (2-6C) o un metoxi(1,2-dihidroxi-alquilo (3-6C));

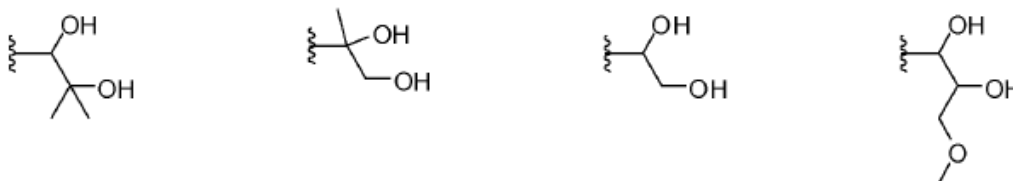
$R^2$  es pirid-3-ilo, pirazol-4-ilo o pirazol-5-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C); y

5  $R^6$  es metoxi(alquilo 2-3C), ciclopropilmetilo, o piridil-2-ilo opcionalmente sustituido con (alquilo 1-6C).

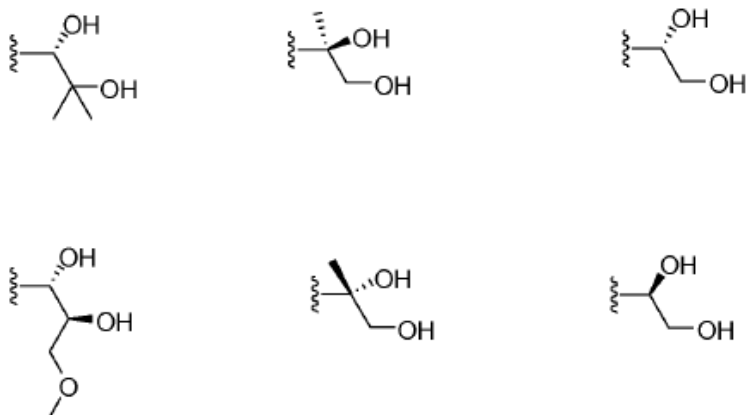
En una realización de la fórmula **Id**, el carbono alfa del grupo  $R^{13}$  está en configuración *S*. En otra realización, el carbono alfa del grupo  $R^{13}$  está en configuración *R*.

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

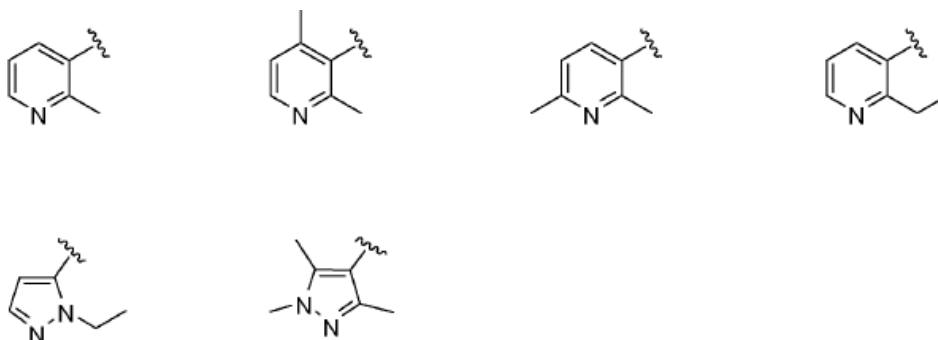
10 En una realización de la fórmula **Id**,  $R^{13}$  se selecciona de las estructuras:



Valores particulares de  $R^{13}$  para la fórmula **Id** se pueden representar por las estructuras:



15 En ciertas realizaciones de la fórmula **Id**,  $R^2$  está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de (alquilo 1-6C), por ejemplo, uno a tres grupos seleccionados independientemente de metilo y etilo. Valores particulares para  $R^2$  incluyen las estructuras:



En cierta realización de la fórmula **Id**,  $R^6$  es metoxi(alquilo 2-3C). Valores particulares incluyen las estructuras:



En ciertas realizaciones de la fórmula **Id**, R<sup>6</sup> es ciclopropilmetilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula **Id**, R<sup>6</sup> es piridil-2-ilo opcionalmente sustituido con (alquilo 1-6C), por ejemplo, metilo o etilo. Valores particulares para R<sup>6</sup> de la fórmula **Id** incluyen las estructuras:



5 Se ha encontrado que los compuestos de las fórmulas **lc** e **ld** tienen propiedades particularmente inesperadas y deseables. Por ejemplo, los compuestos tienen suficiente solubilidad, incluyendo a pH bajo, para tener una PK proporcional a la dosis.

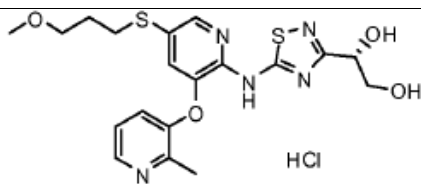
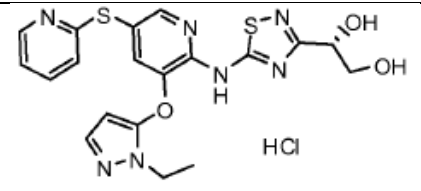
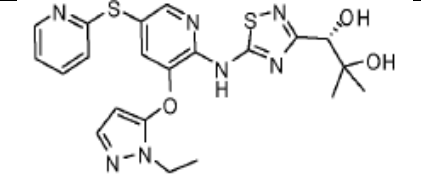
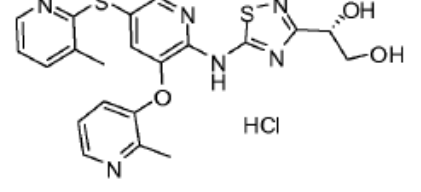
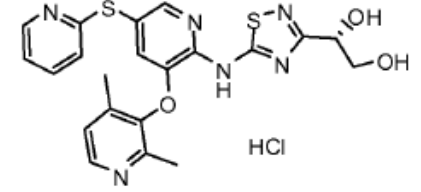
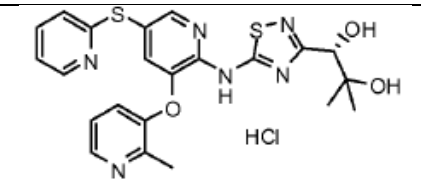
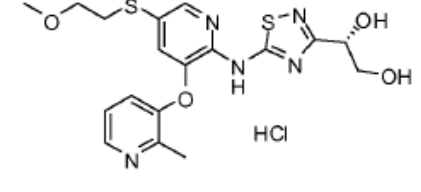
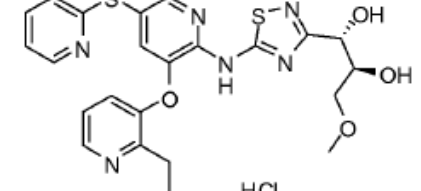
10 Los compuestos de las fórmulas **lc** e **ld** tienen también inesperadamente un aclaramiento bajo a través de las reacciones de conjugación. El principal curso de aclaramiento de los compuestos de las fórmulas **lc** e **ld** es a través de la oxidación hepática del resto 5-SR<sup>6</sup> y no por la conjugación y/o oxidación del resto diol. Esta propiedad disminuye la probabilidad de saturación de un mecanismo de aclaramiento; permitiendo una buena predicción de los niveles sanguíneos del compuesto activo y contribuyendo a una PK proporcional a la dosis.

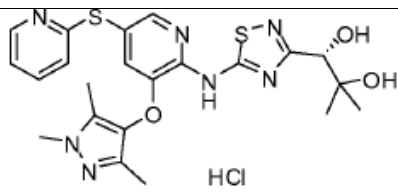
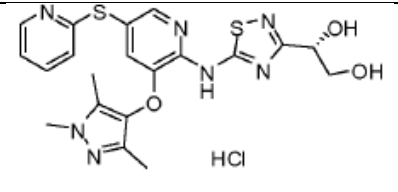
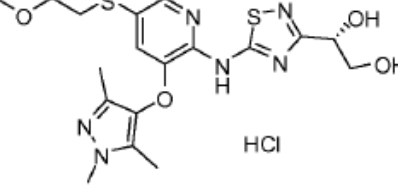
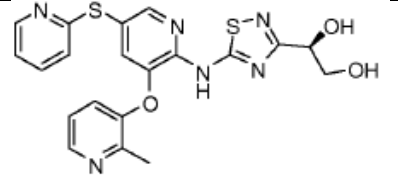
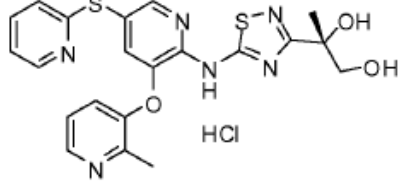
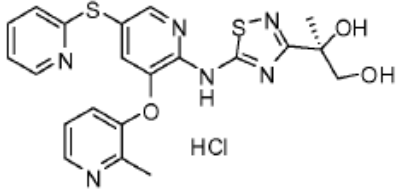
15 En adición, los compuestos de las fórmulas **lc** e **ld** alcanzan inesperadamente una alta AUC oral (área bajo la curva de la concentración plasmática del fármaco en función del tiempo, después de una dosis oral baja), lo que hace posible que una mayor cantidad del compuesto esté disponible para unirse a la enzima glucocinasa. Junto con la PK lineal y proporcional a la dosis, esto permite que se puedan alcanzar concentraciones terapéuticas del compuesto de manera predecible.

Ejemplos particulares de compuestos de las fórmulas **lc** e **ld** se proporcionan en la Tabla 1, Se ha encontrado que los compuestos de la Tabla 1 tienen un valor EC<sub>50</sub> inferior a 1 μM.

20 **Tabla 1:** Compuestos de la fórmula **lc** e **ld** a ser preparados con los intermedios de la invención.

Ejemplo nº	Estructura	Indicador* AUC
134		+++
135		++
136		+++
137		++

138	 <p>HCl</p>	+
139	 <p>HCl</p>	++++
140	 <p>HCl</p>	++++
141	 <p>HCl</p>	+
142	 <p>HCl</p>	+
143	 <p>HCl</p>	++++
144	 <p>HCl</p>	++
145	 <p>HCl</p>	++

146	 <p>HCl</p>	+++
147	 <p>HCl</p>	+
148	 <p>HCl</p>	+
149		++
150	 <p>HCl</p>	+++
151	 <p>HCl</p>	++++

\* Indicador:

+ AUC = 1-5  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$

++ AUC = 5-10  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$

+++ AUC = 10-20  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$

5 ++++ AUC = >20  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$

Se debe apreciar que ciertos compuestos a ser preparados con los intermedios según la invención, pueden contener uno o más centros de asimetría y por lo tanto se pueden preparar y aislar en una mezcla de isómeros tal como una mezcla racémica, o en una forma enantioméricamente pura.

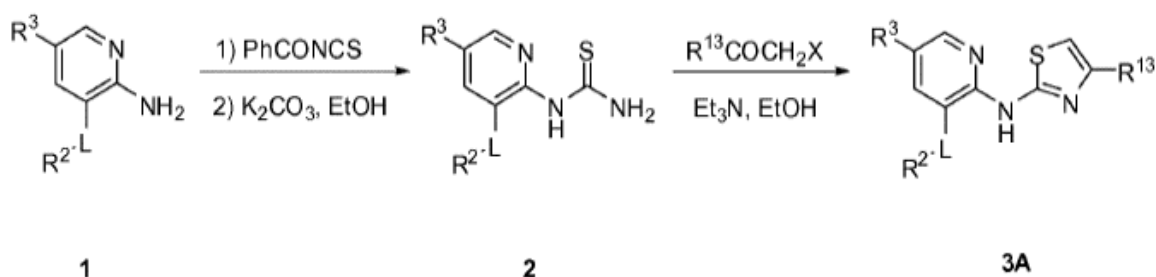
10 Se debe apreciar además que los compuestos de la fórmula I o sus sales a ser preparados con los intermedios de la invención, se pueden aislar en la forma de solvatos, y por consiguiente que cualquier formación de dichos solvatos está incluida en el alcance de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula I a ser preparados con los intermedios de la invención, incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, los compuestos de la fórmula I a ser preparados con los intermedios de la invención, incluyen también otras sales de dichos compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como intermedios para preparar y/o purificar los compuestos de la fórmula I y/o para separar los enantiómeros de los compuestos de la fórmula I.

Por medio de los intermedios de la invención los compuestos de la fórmula I se pueden sintetizar por rutas sintéticas que incluyen procedimientos análogos a los que son bien conocidos en el campo químico, particularmente a la vista de la descripción contenida en esta memoria. Los materiales de partida están generalmente disponibles de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se pueden preparar fácilmente utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica (p. ej., o se pueden preparar por los métodos descritos de forma general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), o *Beilsteins Handbuch derorganischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluyendo suplementos).

Con fines ilustrativos, los esquemas A-S muestran métodos generales para preparar los compuestos de la fórmula I utilizando los compuestos intermedios de la presente invención como intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos más adelante.

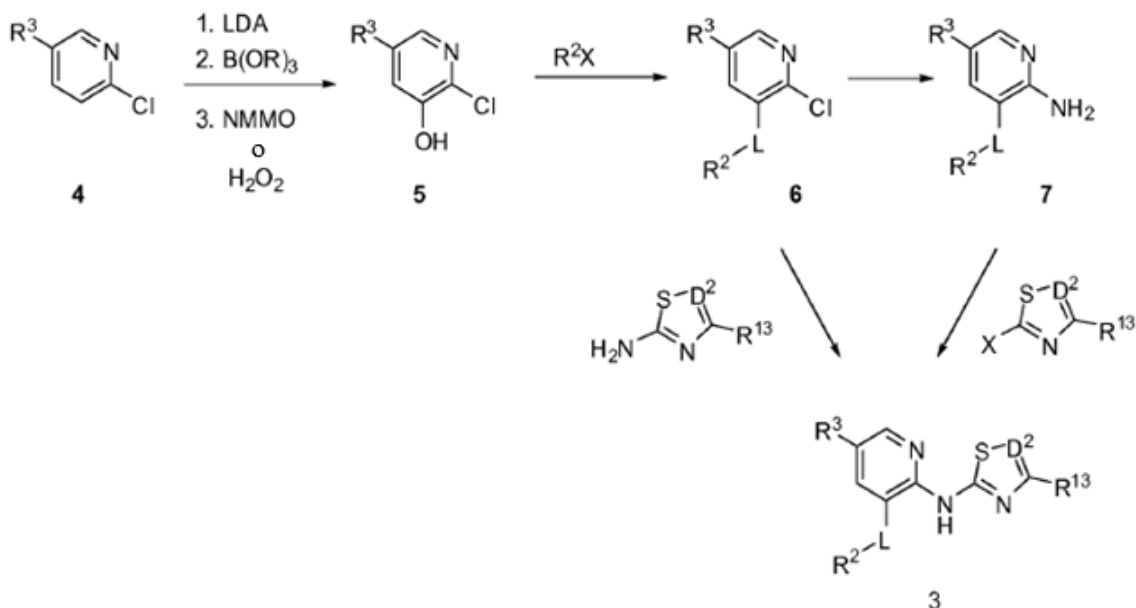
### Esquema A



El Esquema A muestra un método para preparar los compuestos (3A) de la fórmula I. Para preparar el compuesto (3A), se hace reaccionar un 2-aminoheterociclo (1) con isotiocianato de benzoilo para obtener un intermedio de benzoiltiourea, que es hidrolizado hasta tiourea (2) con una base tal como, pero sin limitarse a, carbonato de potasio en un disolvente adecuado tal como, pero sin limitarse a, etanol. Alternativamente, el aminoheterociclo (1) se puede tratar con un isotiocianato inorgánico o de amonio, p. ej., procedimiento de Meckler, en presencia de un ácido para obtener la tiourea (2) en una etapa. Por el tratamiento de la tiourea (2) con una  $\alpha$ -haloacetona  $\text{R}^{13}\text{COCH}_2\text{X}$ , en donde  $\text{X} = \text{OTs}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{ o } \text{NR}_3$  (en donde  $\text{R} = \text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6$ ), en una base adecuada tal como trietilamina, base de Hunig, DBU, carbonato alcalino, hidróxido de sodio, etc. y un disolvente adecuado tal como etanol, se obtiene el tiazol (3A). Si la  $\alpha$ -haloacetona deseada  $\text{R}^{13}\text{COCH}_2\text{X}$  no está comercialmente disponible, se puede preparar por varios métodos conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bromación de metilcetonas comerciales o que se sintetizan fácilmente (*Tetrahedron* (1970) 5611-5615; *Organic Synthesis* (1946) 13-15; *Tetrahedron* (1990) 2943-2964), tratamiento con diazometano de cloruros de carbonilo, oxidación de 1-cloro-2-alcoholes, bromación de silil-enol éteres, o halogenación de  $\beta$ -ceto ésteres seguido por descarboxilación. Después de la formación del tiazol (3A), se pueden separar los grupos protectores, si están presentes.



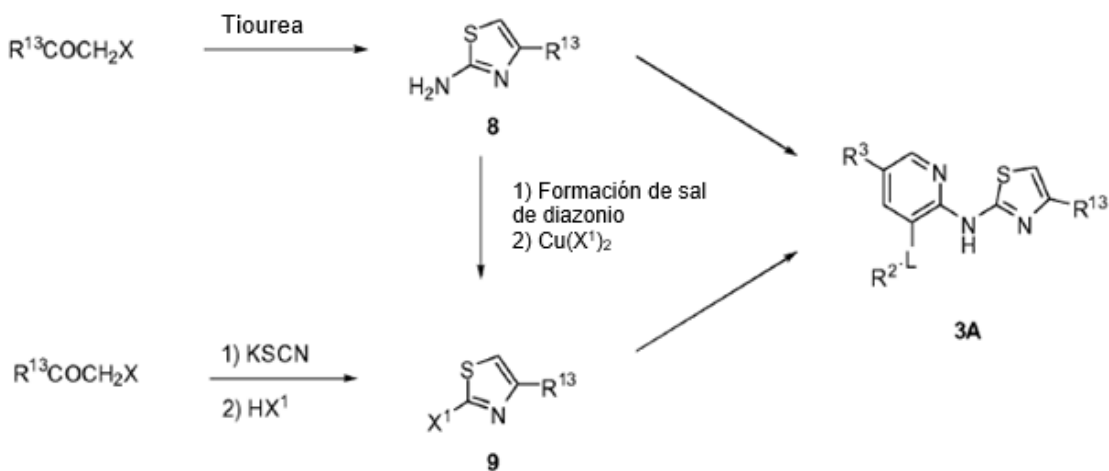
## Esquema B



El Esquema B muestra un método alternativo para la preparación de un compuesto de la fórmula I. Según el Esquema B, se puede preparar el haluro de heteroarilo hidroxilado (5) (si no está comercialmente disponible) a partir del haluro de heteroarilo (4) mediante: 1) orto metalación con LDA (diisopropilamida de litio) u otra base adecuada; 2) conversión del anión en el boronato mediante reacción con  $\text{B(OR)}_3$ ; y 3) oxidación del boronato con un oxidante adecuado tal como óxido de N-metilmorfolina o peróxido de hidrógeno. Los productos ortometalados se pueden sofocar también con  $(\text{TMSO})_2$  para obtener el material hidroxilado (5) directamente mediante tratamiento ácido. El compuesto heteroaromático hidroxilado (5) se puede alquilar con  $\text{R}^2\text{X}$  en presencia de una base tal como, pero sin limitarse a, carbonato de cesio o hidruro de sodio y en un disolvente adecuado tal como, pero sin limitarse a, DMF para obtener el compuesto (6). El compuesto (6) se puede convertir en compuesto (7) por el método de Hartwig et al. (para un ejemplo de esta transformación por analogía véase: *Organic Letters* (2001) 2729-2732), o por tratamiento con un catalizador de Pd y benzofenona imina, o por calentamiento en presencia de amoníaco (o  $\text{NH}_2\text{PG}$  donde PG es un grupo protector).

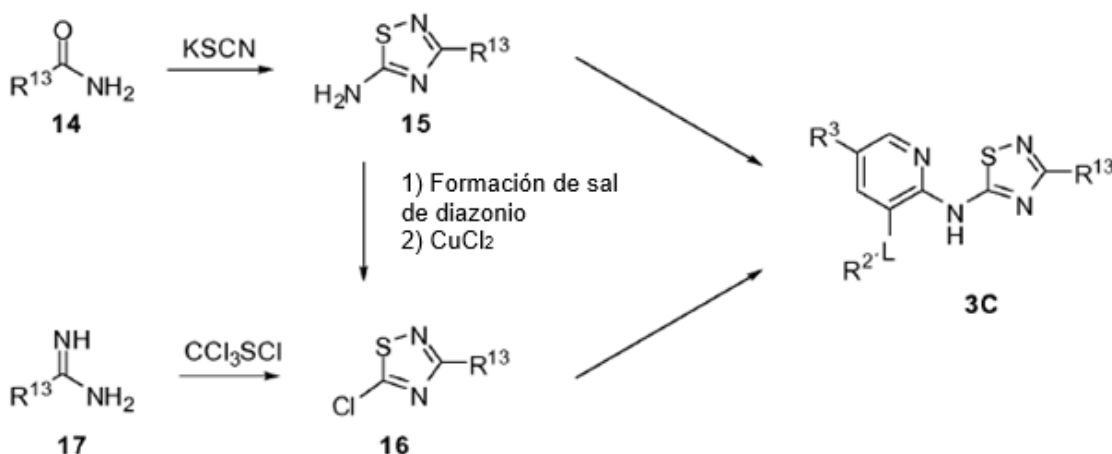
El compuesto (7) se puede convertir en el compuesto (3) de la fórmula I por reacción con un tiazol halo-sustituido o tiadiazol halo-sustituido en presencia de un catalizador básico o de un catalizador metálico (p. ej., de cobre o de paladio). Alternativamente, el compuesto (6) se puede convertir directamente en el compuesto (3) de la fórmula I por tratamiento con un tiazol amino-sustituido o con un tiadiazol amino-sustituido mediante catálisis básica o mediante catálisis de cobre o paladio; esto es, la reacción de Buchwald. Después de la formación del compuesto (3), se pueden separar los grupos protectores, si están presentes.

## Esquema C



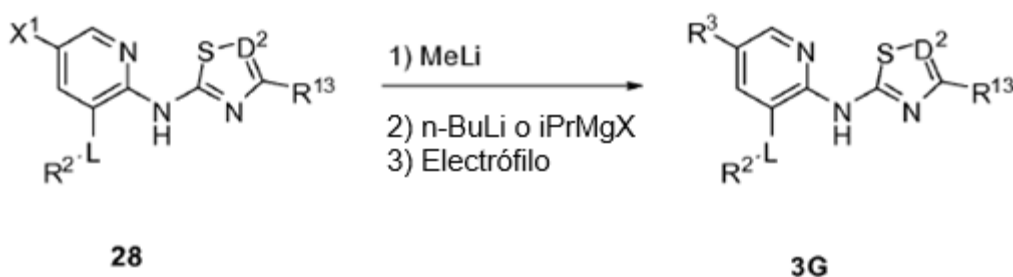
El Esquema C muestra un método para preparar 2-aminotiazol y 2-halotiazol, intermedios (8) y (9), respectivamente, que son adecuados para uso en la preparación de los compuestos de la fórmula I como se muestra en el Esquema B. Según el Esquema C, se puede tratar la  $\alpha$ -haloacetona  $R^{13}COCH_2X$  con tiourea en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio o trietilamina en un disolvente apropiado tal como DMF o etanol para obtener aminotiazol (8). El aminotiazol (8) se puede convertir en un intermedio de sal de diazonio por numerosos métodos incluyendo, pero sin limitarse a, tratamiento con nitrito de sodio en ácido o nitrito de isobutilo. Por tratamiento de la sal de diazonio *in situ* con  $Cu(X^1)_2$  ( $X^1 = Cl$  o  $Br$ ) o  $HBr$ , se obtiene el correspondiente 2-halotiazol (9). Alternativamente, utilizando el método sintético de Hantzsch, se puede tratar la  $\alpha$ -haloacetona  $R^{13}COCH_2X$  en primer lugar con  $KSCN$ , después con  $HX$  en donde  $X$  es  $Cl$  o  $Br$ , para proporcionar el 2-halotiazol (9). Los compuestos de 2-halotiazol (8) y (9) se pueden convertir en el compuesto (3A) por los métodos presentados en el Esquema B.

## Esquema D



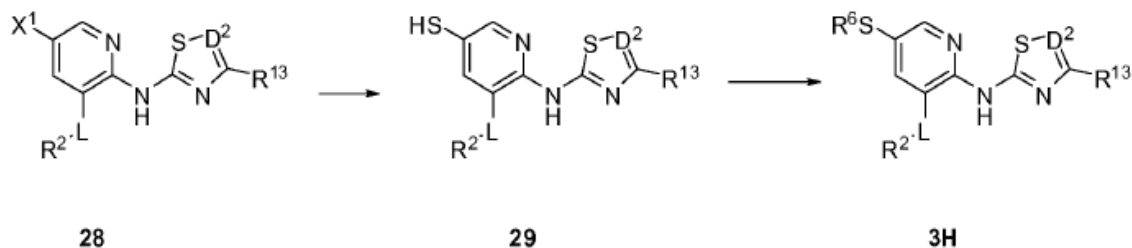
El Esquema D muestra un método para preparar 5-amino-1,2,4-tiadiazol y 5-cloro-1,2,4-tiadiazol, intermedios (15) y (16), respectivamente, que son adecuados para uso en la preparación de los compuestos de la fórmula I como se muestra en el Esquema B. Según el Esquema D, la amida primaria (14) se puede convertir en 5-amino-1,2,4-tiadiazol (15) por calentamiento con  $KSCN$  en un disolvente apropiado tal como metanol o etanol (*Adv. Heterocycl. Chem.*, (1982) 32, 285). Por formación de la sal de diazonio del compuesto (15), seguido por el tratamiento de la sal de diazonio *in situ* con  $CuCl_2$  se obtiene el correspondiente 5-cloro-1,2,4-tiadiazol (16). El correspondiente derivado de bromo se puede sintetizar también mediante el uso de  $CuBr_2$ . Alternativamente, por reacción de amidina (17) con perclorometilmercaptano se obtiene 5-cloro-1,2,4-tiadiazol (16) (*Bioorg. Med. Chem.*, (2003) 11, 5529-5537). Los intermedios (15) y (16) se pueden convertir en el compuesto (3C) de la fórmula I por los métodos presentados en el Esquema B.

## Esquema E



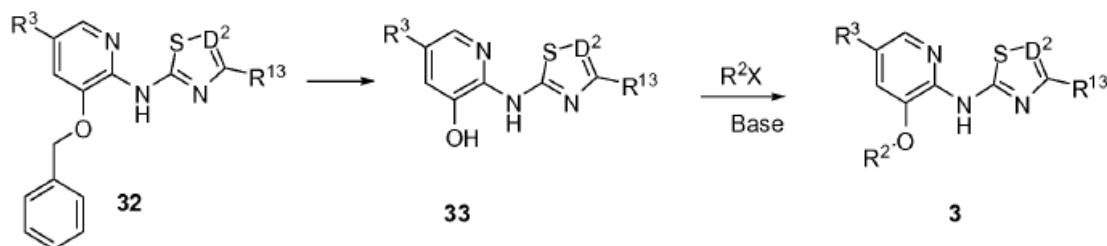
El Esquema E muestra un método alternativo para preparar el compuesto (3G) de la fórmula I. Según el Esquema E, el heterociclo halo-sustituido (28) (preparado por el método de los esquemas A o B) en donde  $X^1$  es  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$ , se trata en primer lugar con una cantidad apropiada de solución de metil-litio para separar el protón o protones intercambiables y después es transmetalado con un reactivo de alquil-litio tal como *n*-Buli, *sec*-butil-litio o *terc*-butil-litio, o un reactivo de Grignard tal como, haluro de *i*-PrMg. El anión resultante se neutraliza entonces con un electrífido para proporcionar el compuesto (3G). Después de la formación del compuesto (3G), se pueden separar los grupos protectores, si están presentes.

## Esquema F



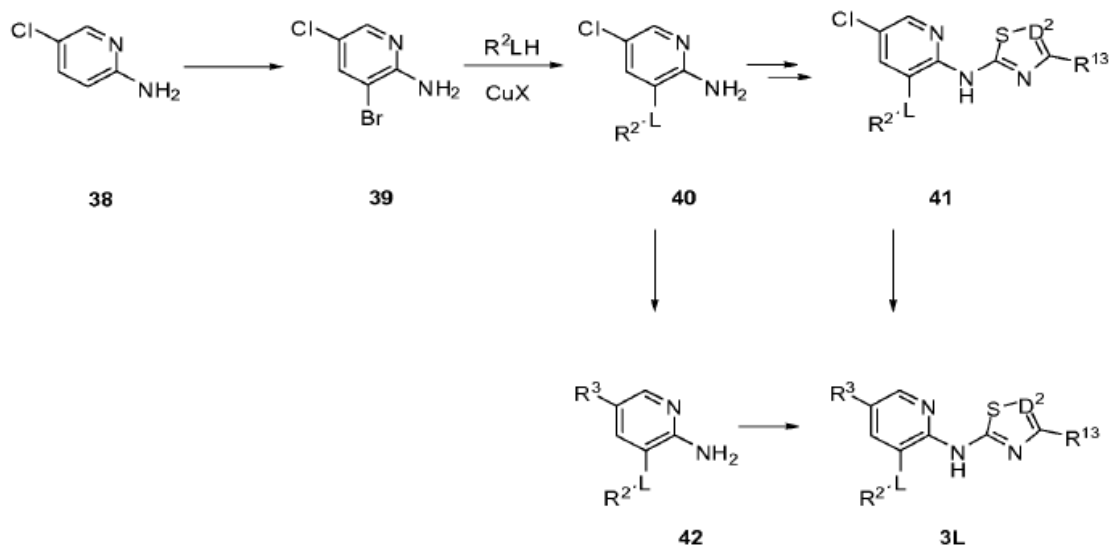
El Esquema F muestra un método para preparar los compuestos (3H) de la fórmula I a partir de un heterociclo sustituido con halo (28). Según el Esquema F, el heterociclo halo-sustituido (28), preparado por el método de los esquemas A o B, se puede convertir en un tiol (29) mediante uno de varios procedimientos. Según un método, el heterociclo halo-sustituido (28) se trata en primer lugar con una cantidad apropiada de solución de metil-litio para separar el protón o protones intercambiables, y después es transmetalado con un reactivo de alquil-litio tal como n-Buli, sec-butil-litio o terc-butil-litio, o un reactivo de Grignard tal como, haluro de *i*-PrMg. El anión resultante se neutraliza entonces o con azufre elemental o con peróxido de bis(trimetilsililo) para formar el correspondiente compuesto mercapto-sustituido (29). Alternativamente, el haluro (28) se puede convertir, en condiciones mediadas por Pd, en tiol (29) utilizando triisopropilsilanotiolato de potasio (*Tetrahedron Letters* (1994) 3225-3226). Se puede hacer reaccionar el tiol con una variedad de electrófilos utilizando condiciones estándar de reacción para proporcionar el correspondiente éter (3H) de la fórmula I. Los electrófilos adecuados incluyen, pero no se limitan a, haluros de heteroarilo activados tales como, pero sin limitarse a, 2-fluorocianobenceno, 4-fluorocianobenceno, 2-fluoronitrobenceno, 4-fluoronitrobenceno, 2-cloro-4-nitropiridina, 2-halopiridina, 2-halopirimidina, 4-halopirimidina, haluros de arilo y haluros de heteroarilo. Después de la formación del compuesto (3H), se pueden separar los grupos protectores, si están presentes.

## Esquema G



El Esquema G muestra un método alternativo de añadir el enlazador OR<sup>2</sup> a un núcleo heterociclo para proporcionar un compuesto (3) de la fórmula I. Según el Esquema G, un éter bencílico (32), preparado por el método de los esquemas A o B, se puede convertir en el heterociclo sustituido con hidroxilo (33), por ejemplo, por hidrólisis con un ácido fuerte (p. ej., HCl 6 N) o por hidrogenación (p. ej., H<sub>2</sub> o formiato de amonio en presencia de un catalizador metálico). Por alquilación del heterociclo hidroxilado (33) con R<sup>2</sup>X, en donde X = F, Cl, Br, I, o NR<sub>3</sub> (donde R es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) en presencia de una base tal como, pero sin limitarse a, carbonato de cesio, en un disolvente adecuado tal como, pero sin limitarse a, DMF, o mediante catálisis de cobre o de paladio (esto es, la reacción de Ullman) se obtiene el compuesto (3) de la fórmula I. Después de la formación del compuesto (3), se pueden separar los grupos protectores, si están presentes.

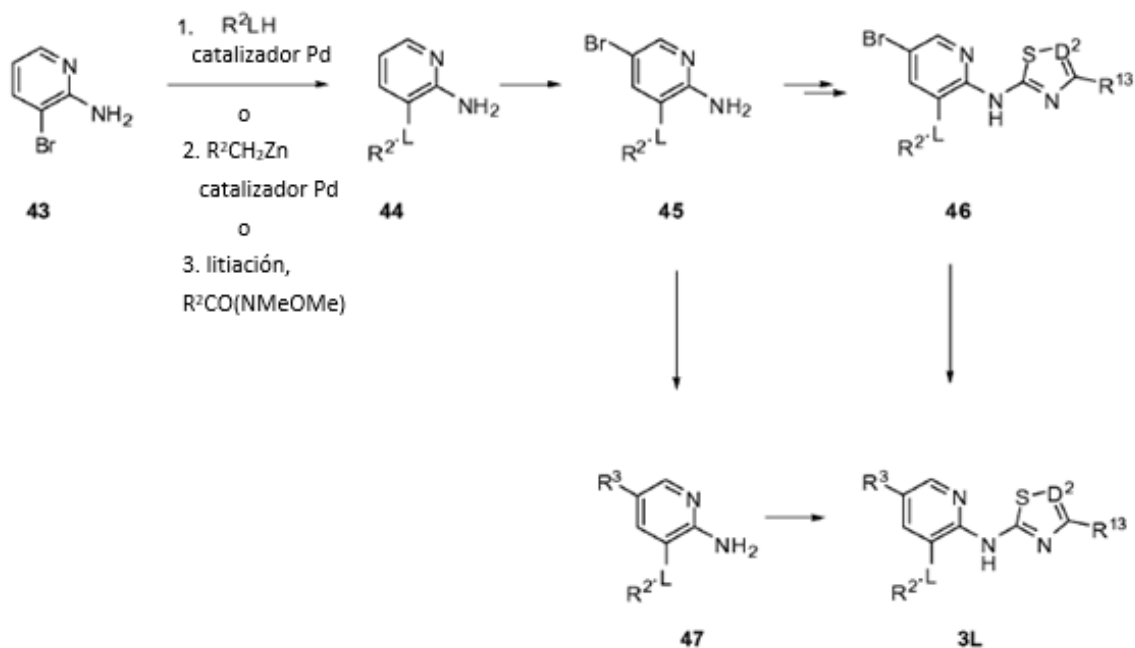
## Esquema H



5  
10

El Esquema H muestra un método alternativo de preparación de un compuesto (3L) de la fórmula I. Según el Esquema H, la 2-aminopiridina (38) es bromada regioselectivamente con un agente de bromación adecuado tal como NBS o bromo para proporcionar el compuesto (39). El compuesto bromado se puede convertir en el compuesto (40) por reacción con  $\text{R}^2\text{LH}$  (en donde L es O) en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio, hidruro de sodio o trietilamina en presencia de un catalizador metálico (esto es;  $\text{CuI}$  o  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ ) en un disolvente adecuado tal como DMSO o DMF. El producto clorado (40) se puede convertir en el compuesto (41) por el método de los esquemas A, B o L. El compuesto (41) se puede convertir en un compuesto 5-sustituido (3L) de la fórmula I por el método de los esquemas E o F. Alternativamente, la 2-aminopiridina clorada (40) se puede convertir en un compuesto 5-sustituido (42) por el método de los esquemas E o F, y después se puede añadir el grupo tiazolilo o tiadiazolilo al compuesto (42) por el método de los esquemas A, B o L para proporcionar el compuesto (3L). Después de la formación del compuesto (3L), se pueden separar los grupos protectores, si están presentes.

## Esquema I



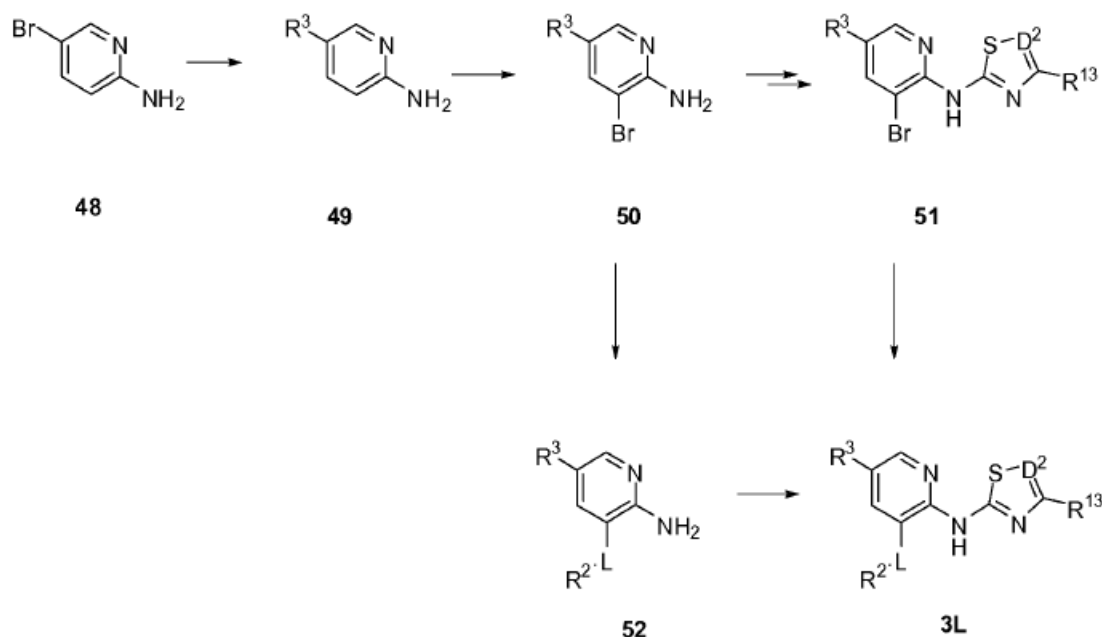
15

El Esquema I muestra un método alternativo para preparar un compuesto (3L) de la fórmula I. Según el Esquema I, por

reacción del compuesto (43) con  $R^2LH$  (donde L es O) en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio o hidruro de sodio con o sin un catalizador metálico (esto es;  $Pd_2dba_3$  o  $CuI$ ) en DMSO o DMF, se obtiene el compuesto (44) en donde L es O.

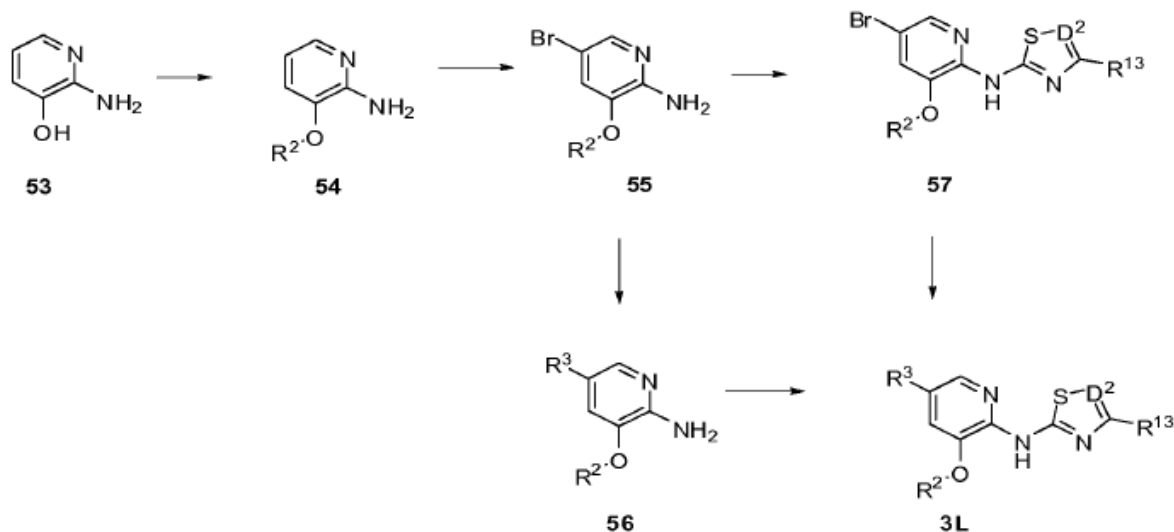
5 La 2-aminopiridina (44) es bromada entonces regioselectivamente con un agente de bromación adecuado tal como NBS o bromo para proporcionar el compuesto (45). El producto bromado (45) se puede convertir en el compuesto (46) por el método de los esquemas A, B o L. El compuesto (46) se puede convertir en los compuestos 5-sustituídos (3L) de la fórmula I por el método de los esquemas E o F. Alternativamente, la 2-aminopiridina bromada (45) se puede convertir en un compuesto 5-sustituído (47) por el método de los esquemas E o F, y después se puede añadir el grupo tiazolilo o tiadiazolilo al compuesto (47) por el método de los esquemas A, B o L para proporcionar el compuesto (3L). Después de  
10 la formación del compuesto (3L), se pueden separar los grupos protectores, si están presentes.

#### Esquema J



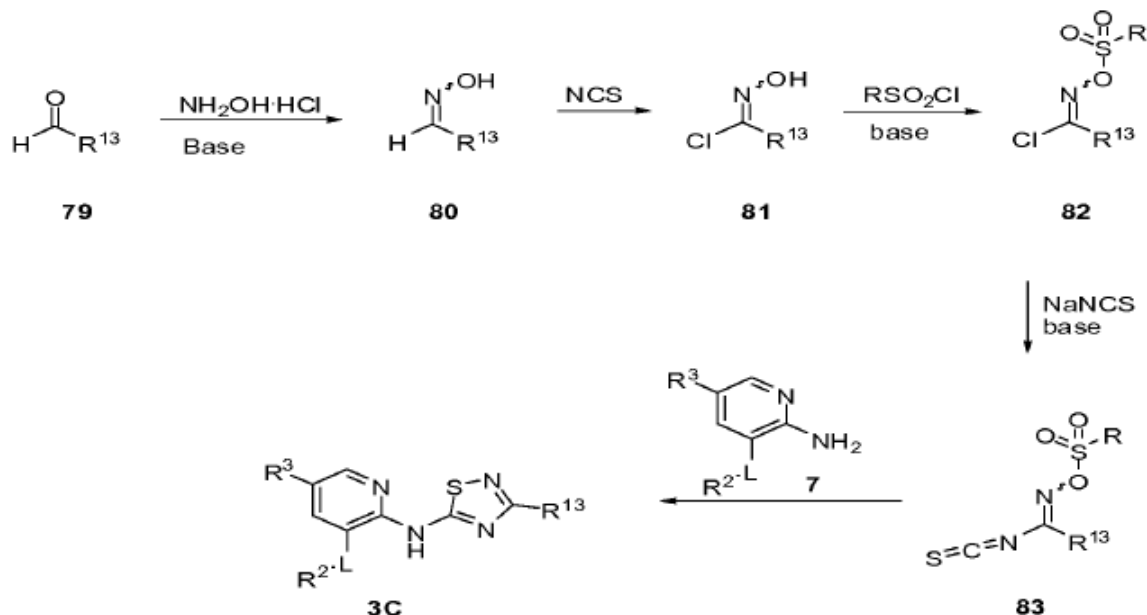
El Esquema J muestra un método alternativo de preparación de un compuesto (3L) de la fórmula I. Según el Esquema J, por reacción del compuesto (48) (que si no está comercialmente disponible se puede preparar a partir de aminopiridinas comerciales mediante bromación regioselectiva) en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio o hidruro de sodio y con o sin un catalizador metálico (p. ej.,  $Pd_2dba_3$  o  $CuI$ ) en DMSO o DMF, se obtiene el compuesto (49) por un método tal como: sustitución inmediata utilizando  $R^6SH$ ; formación de tioéter de Buchwald con  $R^6SH$ , etc., según procedimientos bien conocidos en la bibliografía. La 2-aminopiridina (49) es bromada después regioselectivamente con un agente de bromación adecuado tal como NBS o bromo para proporcionar el compuesto (50). El producto bromado (50) se puede convertir en el compuesto (51) por el método de los esquemas A, B o L. El compuesto (51) se puede convertir en los compuestos 5-sustituídos (3L) de la fórmula I mediante la formación de éter de Buchwald con  $R^2OH$ . Alternativamente, la 2-aminopiridina bromada (50) se puede convertir en primer lugar en el compuesto (52) por la química de Buchwald, y el compuesto (52) se puede convertir en el compuesto (3L) por el método de los esquemas A, B o L. Después de la formación del compuesto (3L), se pueden separar los grupos protectores, si están presentes.  
15  
20  
25

Esquema K



El Esquema K muestra un método alternativo de preparación de un compuesto (3L) de la fórmula I. Por tratamiento del compuesto (53) con  $R^2X$  en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio o hidruro de sodio, con o sin un catalizador metálico, se obtiene el compuesto 54. Posteriormente, el compuesto (54) puede ser bromado regioselectivamente para obtener el compuesto (55). Este compuesto se puede convertir en el compuesto (56) por los métodos descritos en los esquemas E o F. El compuesto (56) se convierte después en el compuesto (3L) mediante los procedimientos descritos en los esquemas A, B o L. Alternativamente, el compuesto (55) se puede convertir en el compuesto (3L) mediante los procedimientos descritos en los esquemas A, B o L, y después se puede convertir en el compuesto (3L) mediante los procedimientos descritos en los esquemas E o F. Después de la formación del compuesto (3L), se pueden separar los grupos protectores, si están presentes

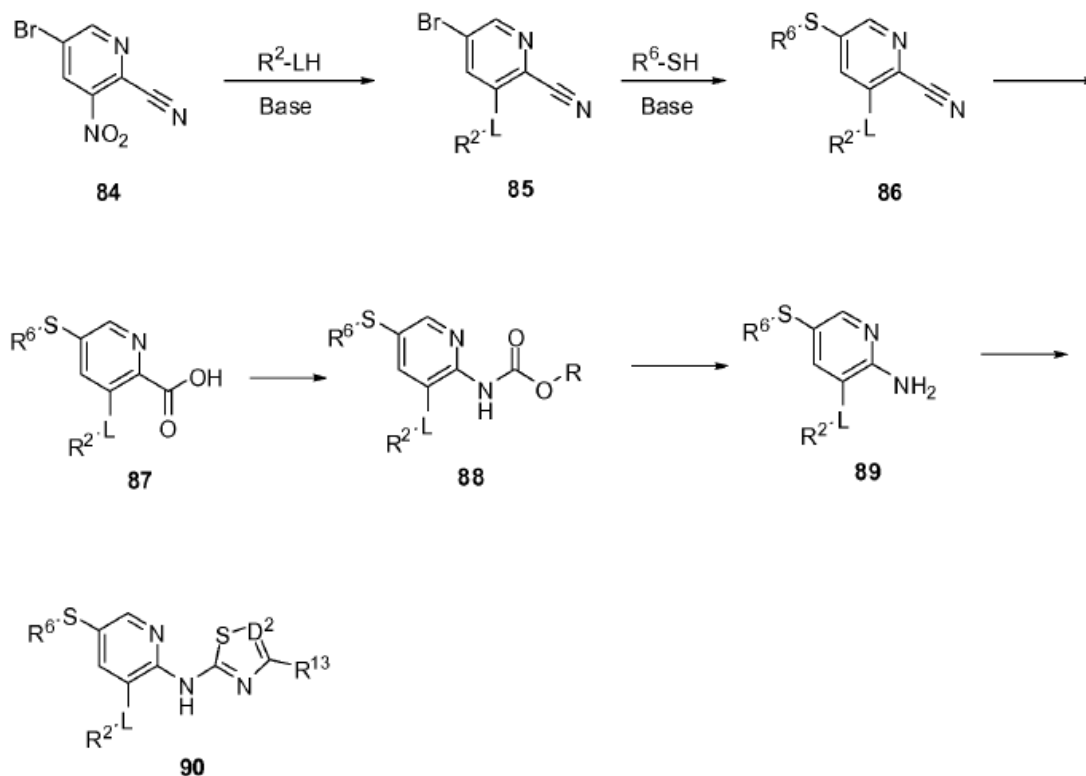
Esquema L



El Esquema L muestra un método alternativo para producir los compuestos de la fórmula 3C en donde  $D^2$  es N. La formación de la oxima (80) a partir del aldehído (79) permite la cloración con N-clorosuccinimida en un disolvente adecuado, tal como DMF, para producir el compuesto (81). Se sulfonila el compuesto (81) con un cloruro de sulfonilo que tiene la fórmula  $R'SO_2Cl$  en donde R' es alquilo  $C_1-C_6$  (por ejemplo, metilo) o arilo opcionalmente sustituido con alquilo  $C_1-C_6$  (por ejemplo, toliilo) en presencia de una base, tal como, pero sin limitarse a, trietilamina, para obtener el compuesto (82) (Véase, por ejemplo, Gibbons, L. US Patent No. 3,983,246). Por reacción del compuesto (82) con una

5 sal de tiocianato, tal como NaNCS, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, y en presencia de una base, tal como, pero sin limitarse a, piridina, se obtiene el intermedio activado (83) (véase, por ejemplo, Takeuchi, K., JP 2001081084). Se puede hacer reaccionar el intermedio (83) *in situ* con un heterociclo amino apropiado (7) para obtener el compuesto (3C) de la fórmula I. Después de la formación del compuesto (3C), se pueden separar los grupos protectores, si están presentes.

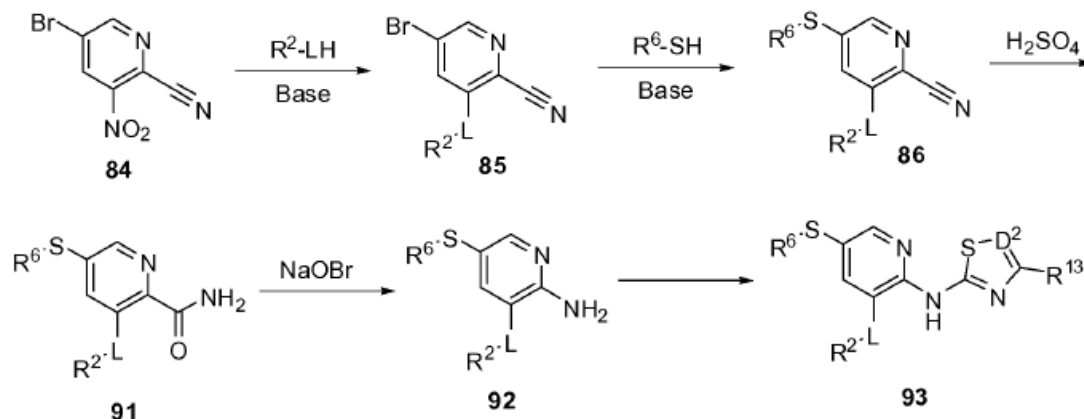
### Esquema M



10 El Esquema M muestra un método alternativo para la construcción de compuestos de la fórmula I. Partiendo de la 2-cianopiridina (84) comercialmente disponible, se puede conseguir el desplazamiento nucleofílico selectivo con compuestos de la fórmula  $R^2LH$  y una base apropiada, tal como hidruro de sodio, en un disolvente adecuado, tal como DMF para proporcionar el compuesto (85). Por adición de un segundo nucleófilo que tiene la fórmula  $R^6SH$ , en condiciones similares, se obtiene la 2-cianopiridina funcionalizada (86). La hidrólisis del nitrilo puede tener lugar en muchas condiciones, siendo preferida con NaOH en etanol acuoso, para obtener el picolinato (87). Por reordenamiento de Curtius en presencia de un alcohol apropiado se obtiene el carbamato (88). Se puede separar el carbamato utilizando diferentes condiciones, que dependen del alcohol utilizado en la etapa previa, para obtener la 2-aminopiridina (89). Utilizando los procedimientos descritos en los esquemas A, B o L, se puede sintetizar el compuesto (90) de la fórmula I a partir del compuesto (89). Después de la formación del compuesto (90), se pueden separar los grupos protectores, si están presentes.

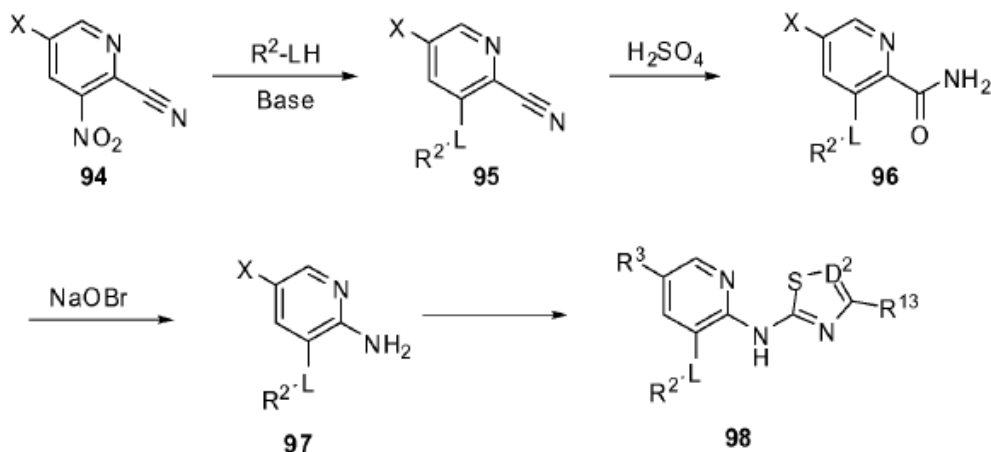
15

## Esquema N



El Esquema N muestra otro método alternativo para la construcción de compuestos de la fórmula I. Partiendo del 5-bromo-3-nitropicolonitrilo (84) comercialmente disponible, se puede conseguir el desplazamiento nucleofílico selectivo con compuestos de la fórmula  $R^2LH$  y una base apropiada, tal como hidruro de sodio, en un disolvente adecuado, tal como DMF para proporcionar el compuesto (85). Por adición de un segundo nucleófilo que tiene la fórmula  $R^6SH$ , en condiciones similares, se obtiene la 2-cianopiridina funcionalizada (86). La hidrólisis del nitrilo hasta la amida (91) puede tener lugar en condiciones estándar, tal como con  $H_2SO_4$  concentrado. Una reacción de Hofmann para convertir la amida (91) en la aminopiridina (92) puede tener lugar en condiciones estándar, tal como con NaOBr. Utilizando los procedimientos descritos en los esquemas A, B o L, se puede sintetizar el compuesto (93) de la fórmula I a partir del compuesto (92). Después de la formación del compuesto (93), se pueden separar los grupos protectores, si están presentes.

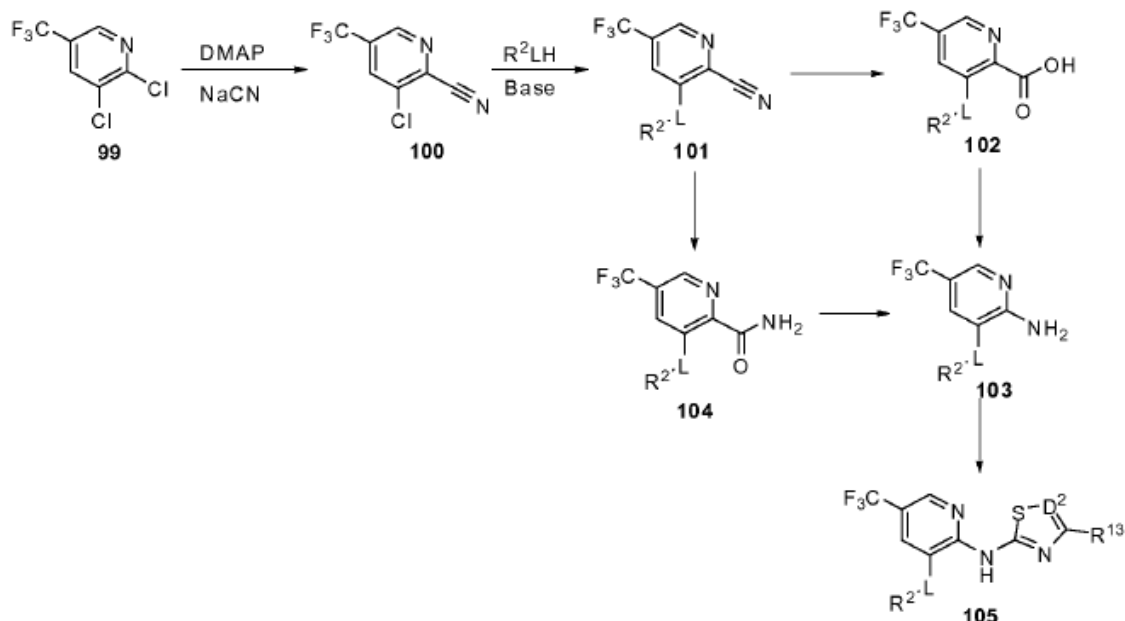
## Esquema O



El Esquema O muestra un método alternativo para la construcción de compuestos de la fórmula I. Partiendo de la piridina sustituida (94) comercialmente disponible en la que X es Br o Cl, se puede conseguir el desplazamiento nucleofílico selectivo con compuestos de la fórmula  $R^2LH$  y una base apropiada, tal como hidruro de sodio, en un disolvente adecuado, tal como DMF para proporcionar el compuesto (95). La hidrólisis del nitrilo hasta la amida (96) puede tener lugar en condiciones estándar, tal como con  $H_2SO_4$  concentrado. Una reacción de Hofmann para convertir la amida (96) en la aminopiridina (97) puede tener lugar en condiciones estándar, tal como con NaOBr. Utilizando los procedimientos descritos en los esquemas A, B, E, F o L, se puede sintetizar el compuesto (98) de la fórmula I a partir del compuesto (97). Después de la formación del compuesto (98), se pueden separar los grupos protectores, si están presentes.

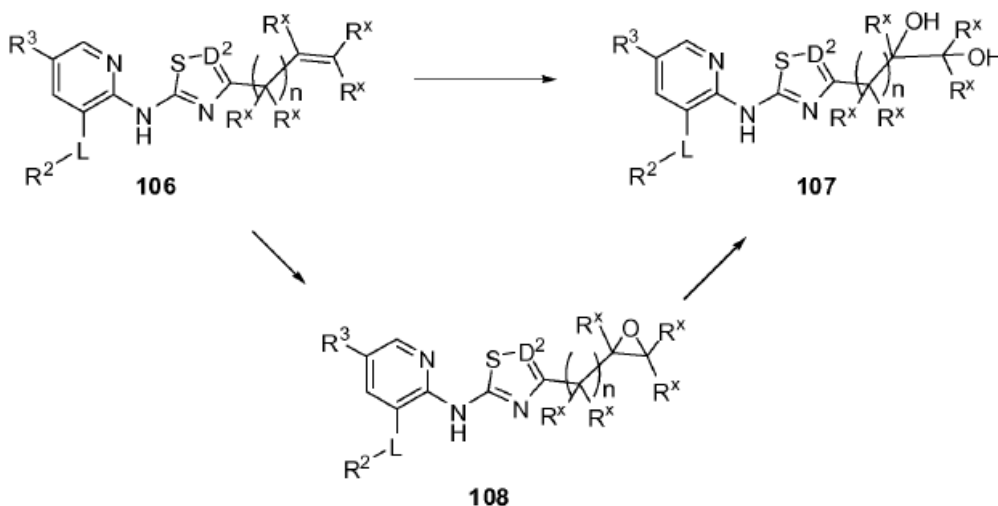


## Esquema P



El Esquema P muestra un método para sintetizar los compuestos de la fórmula I donde R<sup>3</sup> es CF<sub>3</sub> (105). Se hace reaccionar la 2,3-dicloro-5-(trifluorometil)piridina (99) con DMAP, seguido por una fuente de cianuro, tal como NaCN, para proporcionar la cianopiridina (100). El desplazamiento nucleofílico del cloro con compuestos de la fórmula R<sup>2</sup>LH y una base apropiada, tal como hidruro de sodio, en un disolvente adecuado, tal como DMF proporciona el compuesto (101). Utilizando las rutas de los esquemas M o N la cianopiridina (101) se puede convertir en la aminopiridina (103). Utilizando los procedimientos descritos en los esquemas A, B, o L, se pueden sintetizar los compuestos (105) de la fórmula I a partir del compuesto (103). Después de la formación del compuesto (105), se pueden separar los grupos protectores, si están presentes.

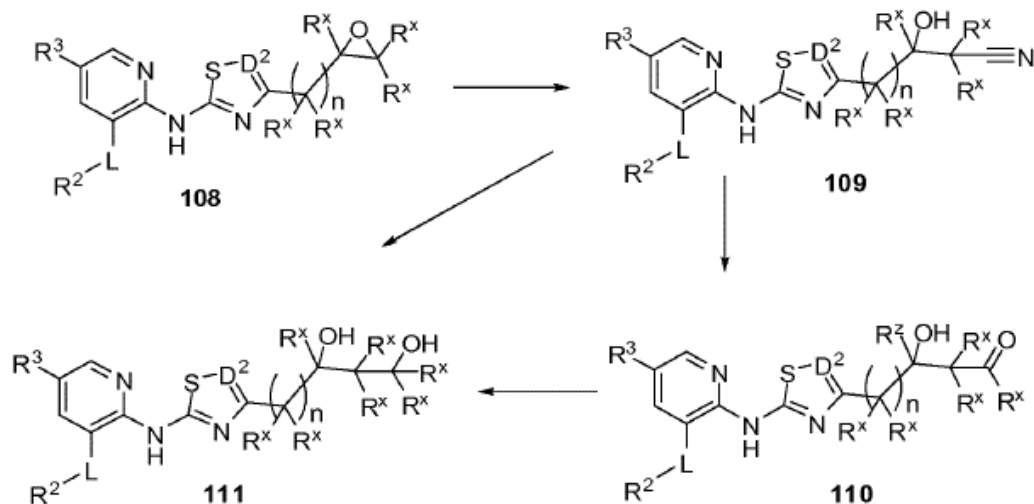
## Esquema Q



El Esquema Q muestra un método para sintetizar los compuestos de la fórmula I donde n = 0-2 y cada R<sup>x</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno o de un grupo alquilo (1-2C). El alqueno colgante del compuesto (106), que puede ser sintetizado a partir de los métodos de los esquemas A, B o L, se puede dihidroxilar mediante una variedad de condiciones, tales como, pero sin limitarse a, tratamiento del compuesto (106) con un agente oxidante tal como OsO<sub>4</sub> para proporcionar el diol (107). Alternativamente, se puede preparar el compuesto (107) de una manera quiral mediante el uso de reactivos o kits tales como, pero sin limitarse a, AD-mix-α (K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>, (DHQ)<sub>2</sub>-PHAL (un ligando de quinina quiral) y ferricianuro de potasio o N-óxido de N-metilmorfolina) y AD-mix-β (K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>, (DHQD)<sub>2</sub>-PHAL (un ligando

de quinina quiral) y ferricianuro de potasio o N-óxido de N-metilmorfolina). Adicionalmente, el alqueno (106) puede ser oxidado hasta el epóxido (108), que puede ser hidrolizado para proporcionar el diol (107).

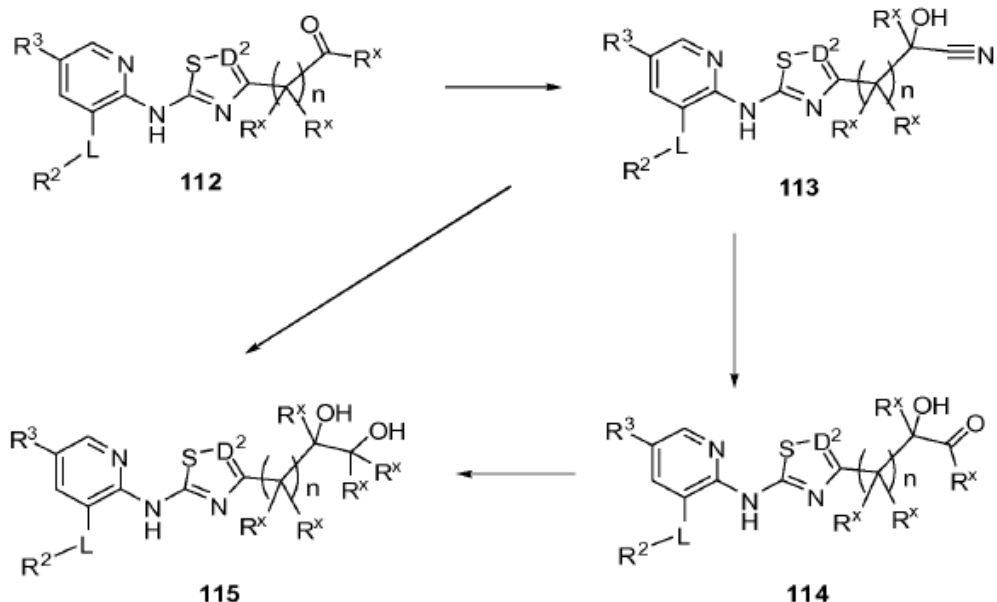
**Esquema R**



5 El Esquema R muestra un método alternativo para sintetizar los compuestos de la fórmula I donde n = 0-2 y cada R<sup>x</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno o de un grupo alquilo (1-2C). Según el Esquema R, el epóxido (108) puede ser abierto con una fuente de cianuro, tal como NaCN, para obtener el compuesto (109). Se puede hacer reaccionar el compuesto (109) con uno o dos equivalentes de un reactivo hidruro de metal alcalino (por ejemplo, LiAlH<sub>4</sub>, DIBAL-H o BH<sub>3</sub>) o un reactivo organometálico R<sup>x</sup>M o (R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>M donde M es un metal (por ejemplo, R<sup>x</sup>Li, (R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>Zn o (R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>CuLi) para obtener el compuesto (110) o (111), respectivamente. Alternativamente, se puede reducir además el compuesto (110) con un reactivo hidruro de metal alcalino (por ejemplo, LiAlH<sub>4</sub>, DIBAL-H o BH<sub>3</sub>) o un reactivo organometálico R<sup>x</sup>M o (R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>M donde M es un metal (por ejemplo, R<sup>x</sup>Li, (R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>Zn o (R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>CuLi) para obtener el compuesto (111).

10

**Esquema S**

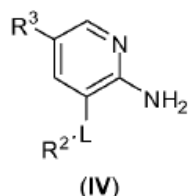


15 El Esquema S muestra la síntesis de los compuestos de la fórmula I donde n = 0-2 y cada R<sup>x</sup> se selecciona independientemente de H o de un grupo alquilo (1-2C). El compuesto carbonilo (112), que se puede sintetizar por los métodos de los esquemas A, B o L, se puede convertir en la cianhidrina (113). La cianhidrina (113) se puede tratar con 1 o 2 equivalentes de un reactivo hidruro de metal alcalino (por ejemplo, LiAlH<sub>4</sub>, DIBAL-H o BH<sub>3</sub>) o un reactivo

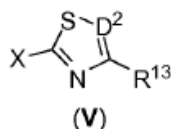
organometálico  $R^xM$  o  $(R^x)_2M$  donde M es un metal (por ejemplo,  $R^xLi$ ,  $(R^x)_2Zn$  o  $(R^x)_2CuLi$ ) para proporcionar el compuesto (114) o (115), respectivamente. Alternativamente, se puede reducir además el compuesto (114) con un reactivo hidruro de metal alcalino  $R^xM$  o  $(R^x)_2M$  donde M es un metal (por ejemplo,  $LiAlH_4$ , DIBAL-H o  $BH_3$ ) o un reactivo organometálico (por ejemplo,  $R^xLi$ ,  $(R^x)_2Zn$  o  $(R^x)_2CuLi$ ) para obtener el compuesto (115).

5 Por consiguiente, las realizaciones de la invención proporcionan intermedios que se pueden utilizar en un método para preparar un compuesto de la fórmula I o una de sus sales, que comprende:

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



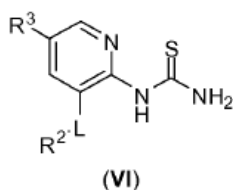
con un compuesto de la fórmula (V)



10

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

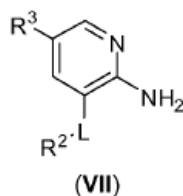
(b) para un compuesto de la fórmula I en la que  $D^2$  es CH, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula (VI)



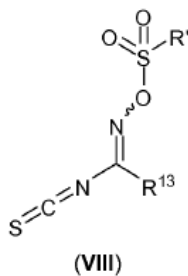
15

con un compuesto de la fórmula  $R^{13}COCH_2X$ , en la que X es un átomo o grupo saliente en presencia de una base; o

(c) para un compuesto de la fórmula I en la que  $D^2$  es N, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula (VII)



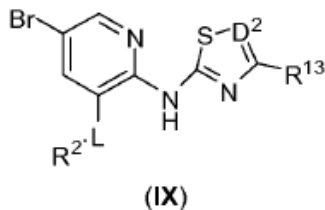
con un compuesto que tiene la fórmula (VIII)



20

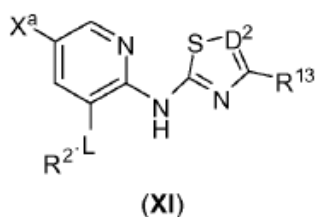
donde R' es alquilo C1-C6 o arilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, en presencia de una base; o

(d) para los compuestos de la fórmula I donde R<sup>3</sup> es SR<sup>6</sup>, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (IX)



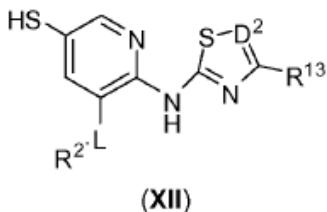
5 con un compuesto que tiene la fórmula R<sup>6</sup>SH en presencia de una base adecuada; o

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



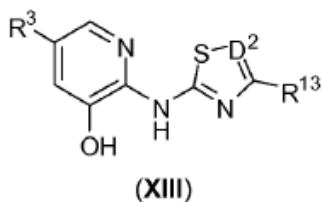
en la que X<sup>a</sup> es un átomo o grupo saliente, con un compuesto que tiene la fórmula R<sup>3</sup>-X<sup>b</sup> en donde X<sup>b</sup> es un átomo saliente o un grupo saliente, en presencia de una base adecuada; o

10 (f) para los compuestos de la fórmula I donde R<sup>3</sup> es SR<sup>6</sup>, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XII)



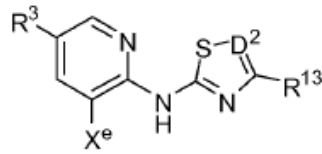
con un compuesto que tiene la fórmula R<sup>6</sup>-X<sup>c</sup> en donde X<sup>c</sup> es un átomo o grupo saliente en presencia de una base adecuada; o

15 (g) para los compuestos de la fórmula I donde L es O, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XIII)



con un compuesto que tiene la fórmula R<sup>2</sup>-X<sup>d</sup>, en donde X<sup>d</sup> es un átomo o grupo saliente en presencia de una base o en presencia de un catalizador de cobre o de paladio; o

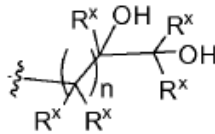
20 (h) hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XIV)



(XIV)

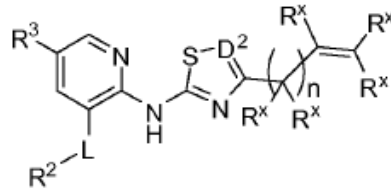
en donde X<sup>e</sup> es un grupo o átomo saliente, con un compuesto que tiene la fórmula R<sup>2</sup>LH en donde L es O o S, en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada; o

(i) para un compuesto de la fórmula I donde R<sup>13</sup> tiene la fórmula



5

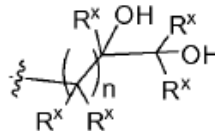
en donde cada R<sup>x</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y de un grupo (alquilo 1-2C) y n es 0-2, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XV)



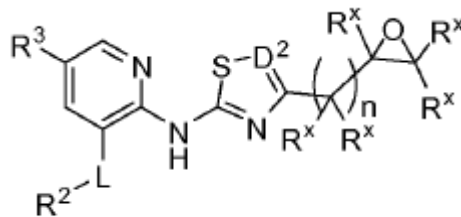
(XV)

con un agente oxidante; o

10 (j) para un compuesto de la fórmula I donde R<sup>13</sup> tiene la fórmula



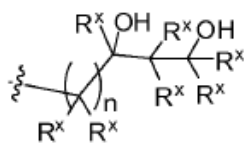
hidrolizar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XVI)



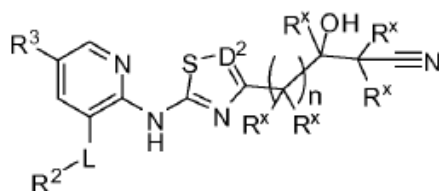
(XVI)

en donde cada R<sup>x</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y de un grupo (alquilo 1-2C) y n es 0-2; o

15 (k) para un compuesto de la fórmula I en donde R<sup>13</sup> tiene la fórmula

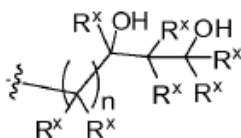


en donde cada  $\text{R}^x$  se selecciona independientemente de hidrógeno y de un grupo (alquilo 1-2C) y  $n$  es 0-2, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XVII)

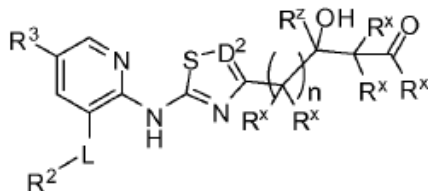


(XVII)

- 5 con dos equivalentes de un reactivo de hidruro metálico o un reactivo organometálico que tiene la fórmula  $\text{R}^x\text{M}$  o  $(\text{R}^x)_2\text{M}$  donde cada  $\text{R}^x$  se selecciona independientemente de hidrógeno y de un grupo (alquilo 1-2C) y  $\text{M}$  es un anión metálico; o  
(l) para un compuesto de la fórmula I en donde  $\text{R}^{13}$  tiene la fórmula



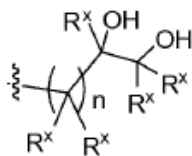
- 10 en donde cada  $\text{R}^x$  se selecciona independientemente de hidrógeno y de un grupo (alquilo 1-2C) y  $n$  es 0-2, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XVIII)



(XVIII)

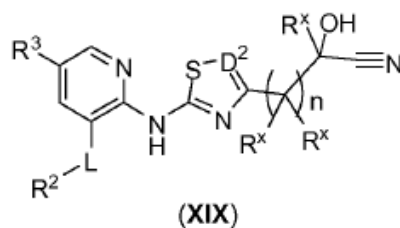
con un reactivo hidruro metálico o un reactivo organometálico que tiene la fórmula  $\text{R}^x\text{M}$  o  $(\text{R}^x)_2\text{M}$  donde cada  $\text{R}^x$  se selecciona independientemente de hidrógeno y de un grupo (alquilo 1-2C) y  $\text{M}$  es un anión metálico; o

- (m) para un compuesto de la fórmula I en donde  $\text{R}^{13}$  tiene la fórmula



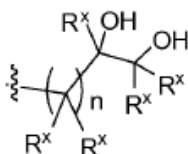
15

en donde cada  $\text{R}^x$  se selecciona independientemente de hidrógeno y de un grupo (alquilo 1-2C) y  $n$  es 0-2, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XIX)



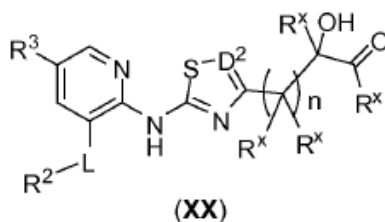
con dos equivalentes de un reactivo hidruro metálico o un reactivo organometálico que tiene la fórmula  $R^xM$  o  $(R^x)_2M$  donde cada  $R^x$  se selecciona independientemente de hidrógeno y de un grupo (alquilo 1-2C) y M es un anión metálico; o

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



5

en donde cada  $R^x$  se selecciona independientemente de hidrógeno y de un grupo (alquilo 1-2C) y n es 0-2, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XX)



10 con un reactivo hidruro metálico o un reactivo organometálico que tiene la fórmula  $R^xM$  o  $(R^x)_2M$  donde cada  $R^x$  se selecciona independientemente de hidrógeno y un grupo (alquilo 1-2C) y M es un anión metálico; y

separar cualquier grupo o grupos protectores y si se desea, formar una sal.

Con respecto al método (a), X puede ser un átomo saliente (por ejemplo, Cl, Br) o un grupo saliente (p. ej., OTs u OTf).

Con respecto al método (b), X puede ser un grupo saliente (tal como OTs o  $NR_3$  en donde R es alquilo  $C_1-C_6$  o un átomo saliente (por ejemplo, Cl, Br, o I).

15 Con respecto al método (d), una base adecuada puede ser, por ejemplo, una base de alquil-litio tal como metil-litio, butil-litio, o una mezcla de los mismos.

20 Con respecto al método (e), X puede ser un átomo saliente tal como un halógeno (p. ej., F, Cl o Br) o un grupo saliente tal como un sulfonato (p. ej., OMs u OTs).  $X^b$  puede ser un átomo saliente tal como un halógeno (p. ej., F, Cl o Br) o un grupo saliente tal como un sulfonato (p. ej., OMs u OTs). Una base adecuada puede ser, por ejemplo, un alcóxido de metal alcalino tal como t-butóxido de potasio.

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

Con respecto al método (g),  $X^d$  puede ser un átomo saliente tal como un halógeno (p. ej., F, Cl o Br) o un grupo saliente tal como un sulfonato (p. ej., OMs u OTs).

25 Con respecto al método (h),  $X^e$  puede ser un grupo o átomo saliente p. ej., un halógeno tal como Cl o Br; o un grupo triflato o tosilato. Las bases adecuadas incluyen carbonatos de metales alcalinos tal como  $CsCO_3$ .

Con respecto al método (i), los agentes oxidantes adecuados incluyen  $OsO_4$ ,  $KMnO_4$ , AD-mix- $\alpha$ , AD-mix- $\beta$  y similares.

Con respecto al método (j), la hidrólisis del epóxido puede tener lugar en condiciones tanto ácidas como básicas.

30 Con respecto a los métodos (k), (l), (m), y (n), los reactivos de hidruro metálico adecuados incluyen  $LiAlH_4$ , DIBAL-H y  $BH_3$ .

Con respecto a los métodos (k), (l), (m), y (n), los reactivos organometálicos adecuados incluyen reactivos de alquil-litio, alquil-zinc, y cuprato de alquilo.

- 5 En la preparación de los compuestos de la fórmula I utilizando los intermedios de la invención, puede ser necesaria la protección de funcionalidades remotas (p. ej., aminas primarias o secundarias, etc.) de los intermedios. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos amino-protectores adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno-xycarbonilo (Fmoc). La necesidad de dicha protección se determina fácilmente por los expertos en la técnica. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.
- 10 Los compuestos preparados mediante los intermedios de la presente invención se pueden utilizar como agentes profilácticos o terapéuticos para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por niveles deficientes de actividad de la glucocinasa o que pueden ser tratados por la activación de la glucocinasa, incluyendo pero sin limitarse a, diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa, IFG (alteración de la glucosa en ayunas) e IFG (alteración de la glucemia en ayunas), así como otras enfermedades y trastornos tales como los que se indican más adelante. Además, los
- 15 compuestos preparados mediante los intermedios de la presente invención se pueden utilizar también para evitar el progreso de los estados de tipo limítrofe, intolerancia a la glucosa, IFG (alteración de la glucosa en ayunas) o IFG (alteración de la glucemia en ayunas) hasta la diabetes mellitus.
- Los compuestos preparados mediante los intermedios de la presente invención se pueden utilizar también como
- 20 agentes profilácticos o terapéuticos de complicaciones diabéticas tales como, pero sin limitarse a, neuropatía, nefropatía, retinopatía, cataratas, macroangiopatía, osteopenia, coma diabético hiperosmolar), enfermedades infecciosas (p. ej., infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección del tracto gastrointestinal, infección del tejido dérmico blando, infección de las extremidades inferiores etc.), gangrena diabética, xerostomía, reducción del sentido del oído, enfermedad cerebrovascular, trastorno circulatorio periférico, etc.
- Los compuestos preparados mediante los intermedios de la presente invención se pueden utilizar también como
- 25 agentes profilácticos o terapéuticos en el tratamiento de enfermedades y trastornos tales como, pero sin limitarse a, obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), hiperinsulinemia, trastorno sensorial inducido por hiperinsulinemia, dislipoproteinemia (lipoproteínas anormales en la sangre) incluyendo dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia (exceso de lipoproteínas en la sangre) incluyendo tipo I, II-a (hipercolesterolemia), II-b, III, IV (hipertrigliceridemia) y V (hipertrigliceridemia), niveles bajos de HDL, niveles altos de LDL, aterosclerosis y sus
- 30 secuelas, restenosis vascular, enfermedad neurodegenerativa, depresión, trastornos del sistema nervioso central, esteatosis hepática, osteoporosis, hipertensión, enfermedades renales (p. ej., nefropatía diabética, nefritis glomerular, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva, trastorno renal terminal etc.), infarto de miocardio, angina de pecho, y enfermedad cerebrovascular (p. ej., infarto cerebral, apoplejía cerebral).
- Los compuestos preparados mediante los intermedios de la presente invención se pueden utilizar también como
- 35 agentes profilácticos o terapéuticos en el tratamiento de enfermedades y trastornos tales como, pero sin limitarse a, osteoporosis, hígado graso, hipertensión, síndrome resistente a la insulina, enfermedades inflamatorias (p. ej., artritis reumatoide crónica, espondilitis deformante, osteoartritis, lumbago, gota, inflamación postoperativa o traumática, remisión de hinchazón, neuralgia, faringolaringitis, cistitis, hepatitis (incluyendo esteatohepatitis no alcohólica), neumonía, colitis inflamatoria, colitis ulcerosa), pancreatitis, síndrome de obesidad visceral, caquexia (p. ej., caquexia
- 40 carcinomatosa, caquexia tuberculosa, caquexia diabética, caquexia hemopática, caquexia endocrinopática, caquexia infecciosa, caquexia inducida por el síndrome de inmunodeficiencia adquirido), síndrome de ovario policístico, distrofia muscular, tumor (p. ej., leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de piel etc.), síndrome del intestino irritable, diarrea aguda o crónica, espondiitis deformante, osteoartritis, remisión de la hinchazón, neuralgia, faringolaringitis, cistitis, SIDS (síndrome de muerte súbita del infante), y similares.
- Los compuestos preparados mediante los intermedios de la presente invención se pueden utilizar en combinación con
- 45 uno o más fármacos adicionales, por ejemplo un compuesto que trabaja por el mismo o por diferente mecanismo de acción, tal como preparaciones de insulina, agentes para mejorar la resistencia a la insulina, inhibidores de alfa-glucosidasa, biguanidas, secretagogos de insulina, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (DPP IV), agonistas beta-3, agonistas de amilina, inhibidores de fosfotirosina-fosfatasa, inhibidores de la gluconeogénesis, inhibidores del
- 50 cotransportador de sodio-glucosa, agentes terapéuticos conocidos para las complicaciones diabéticas, agentes antihiperlipidémicos, agentes hipotensivos, y agentes antiobesidad. Un ejemplo de un agente para mejorar la resistencia a la insulina es un agonista para el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR gamma).
- Los compuestos preparados mediante los intermedios de la presente invención se pueden administrar por cualquier vía
- 55 conveniente, p. ej. en el tracto gastrointestinal (p. ej. rectalmente u oralmente), la nariz, pulmones, musculatura o vasculatura o transdérmicamente. Los compuestos pueden ser administrados en cualquier forma farmacéutica conveniente, p. ej. comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizaciones, supositorios, geles, emulsiones, parches etc. Tales composiciones pueden contener componentes convencionales en



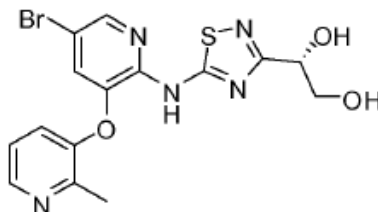
las preparaciones farmacéuticas, p. ej. diluyentes, excipientes, modificadores de pH, edulcorantes, agentes de volumen, y otros agentes activos. Si se desea la administración parenteral, las composiciones serán estériles y estarán en forma de solución o suspensión adecuada para inyección o perfusión.

### EJEMPLOS

- 5 Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique otra cosa todas las temperaturas se expresan en grados Celsius. Los reactivos se compraron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se utilizaron sin purificación adicional a menos que se indique otra cosa. El tetrahidrofurano (THF), diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , cloruro de metileno), tolueno, y dioxano se adquirieron de Aldrich en frascos Sure sellados y se utilizaron tal como se recibieron.
- 10 Las reacciones indicadas más adelante se llevaron a cabo generalmente bajo presión positiva de nitrógeno o de argón o con un tubo de secado (a menos que se indique otra cosa) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción están típicamente provistos de septos de goma para la introducción de sustratos y reactivos con una jeringa. El material de vidrio de laboratorio se secó en estufa y/o por calor.
- 15 Los espectros  $^1\text{H}$ NMR se obtuvieron como soluciones en  $\text{COCl}_2$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$  o  $d_6$ -DMSO (registrados en ppm), utilizando tetrametilsilano (0,00 ppm) o disolvente residual ( $\text{COCl}_2$ : 7,25 ppm;  $\text{CD}_3\text{OD}$ : 3,31 ppm;  $\text{D}_2\text{O}$ : 4,79 ppm;  $d_6$ -DMSO: 2,50 ppm) como el patrón de referencia. Cuando se registran multiplicidades de picos, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se registran en hertzios (Hz).

#### Ejemplo 1

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



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

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

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

- 40 Etapa D: Se cargó un matraz con 2-metilpiridin-3-ol (3,0 g, 27,5 mmol) y DMF (100 mL). Se añadió hidruro de sodio (0,760 g, 30,2 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (6,26 g, 27,5 mmol) y se agitó durante 10 minutos. Se vertió la reacción a un matraz que contenía 300 mL de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado y 300 mL de agua con agitación vigorosa. Se filtraron los sólidos y se secaron con alto vacío para obtener 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (7,78 g, 97,6 % de rendimiento) como un sólido ocre claro.

- 45 Etapa E: Se cargó un matraz con 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (60 g, 207 mmol) y ácido sulfúrico (203 g, 2068 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (500 mL) cuidadosamente y se neutralizó utilizando hidróxido de sodio al 50 % hasta pH 5,0. Se extrajo la mezcla con

diclorometano y acetato de etilo, se secó y se concentró para obtener 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinamida (63,0 g, 204 mmol, 98,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

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

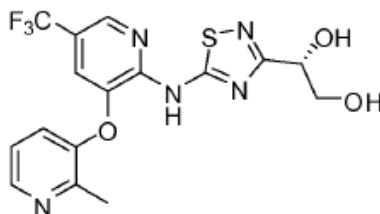
10 **Etapa G:** Se disolvieron cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (1,86 g, 6,25 mmol), piridina (1,13 g, 14,3 mmol) y tiocianato de sodio (0,58 g, 7,14 mmol) en acetonitrilo (45 mL). Se calentó la solución a 40 °C durante 40 minutos. Se añadió 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-amina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

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

20

### Ejemplo 2

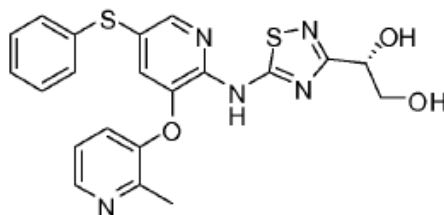
(S)-1-(5-(5-trifluorometil-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol



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

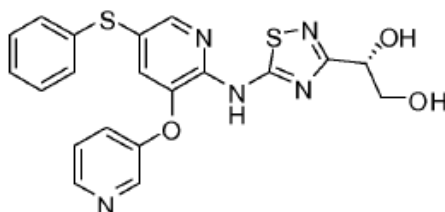
### Ejemplo 3

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

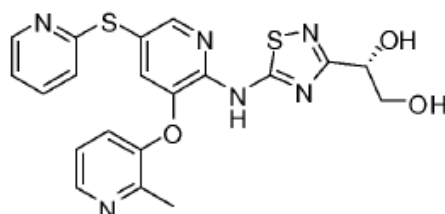


30 **Etapa A:** A una solución de 2-metilpiridin-3-ol (0,96 g, 8,8 mmol) en DMF (10 mL) enfriada a 0 °C, se añadió NaH (0,35 g, 8,8 mmol) en porciones y se calentó la reacción a temperatura ambiente. Se añadió a esta mezcla 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (2,0 g, 8,8 mmol) y se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió a la reacción tiofenol (0,96 g, 8,8 mmol) y se enfrió la reacción a 0 °C. Se añadió NaH (0,35 g, 8,8 mmol) y se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la reacción sobre agua (1000 mL) y se extrajo la capa acuosa con éter (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se lavaron con NaOH 1 N (100 mL), agua (2 x 100 mL) salmuera (100 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para dar 5-feniltio-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (2,8 g, 8,8 mmol, 100 %) como un sólido.

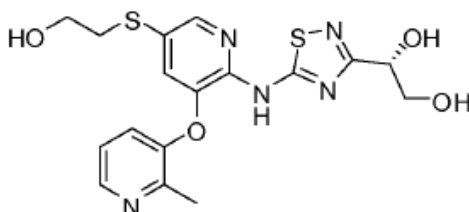
35 **Etapa B:** Se sintetizó (S)-1-(5-(5-feniltio-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol (APCI POS 454 M+H) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 reemplazando el 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo por 5-feniltio-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo en la etapa E.

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

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

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

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

**Ejemplo 6**(S)-1-(5-(5-(2-hidroxieltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol

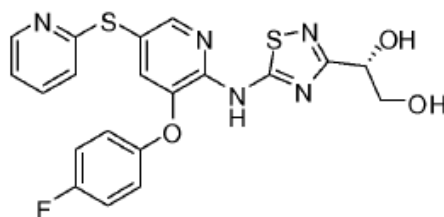
15 **Etapa A:** A dioxano (50 mL) por el que se burbujea continuamente N<sub>2</sub> se añadieron en este orden Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,041 g, 0,046 mmol), Xanphos (0,055 g, 0,091 mmol), (S)-N-(5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,46 g, 0,091 mmol), 2-mercaptoacetato de etilo (0,11 g, 0,091 mmol) y base de Hunig (0,12 g, 0,091 mmol) y se calentó la reacción a 80 °C durante 6 h. Se concentró la reacción a vacío y se cromatografió el material utilizando EtOAc al 40 % como eluyente para dar (S)-2-(6-(3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-3-iltio)acetato de etilo (0,30 g, 0,55 mmol).

20 **Etapa B:** A una solución de (S)-2-(6-(3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-3-iltio)acetato de etilo (0,30 g, 0,55 mmol) en THF (20 mL) enfriada a 0 °C, se añadió LiAlH<sub>4</sub> (solución 1 M en THF) (0,55 mL, 0,55 mmol) y se agitó la reacción durante 3 horas mientras se calentaba a temperatura ambiente. Se sofocó la reacción por la adición de agua y se vertió sobre acetato de etilo (100 mL) y se separaron las capas. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para dar (S)-2-(6-(3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-3-iltio)etanol (0,28 g, 0,55 mmol).

30 **Etapa C:** Se sintetizó (S)-1-(5-(5-(2-hidroxieltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol (APCI POS 422 M+H) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 reemplazando (S)-N-(5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina por (S)-2-(6-(3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-3-iltio)etanol en la etapa H.

## Ejemplo 7

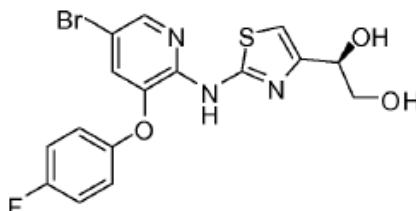
(S)-1-(5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol



- 5 **Etapa A:** Se cargó un matraz con 4-fluorofenol (44 g, 365 mmol) y DMF (500 mL). Se enfrió la reacción a 0 °C. Se añadió hidruro de sodio (16,6 g, 414 mmol) y se agitó durante 10 minutos. Se añadió 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (90 g, 395 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se vertió la reacción a un matraz que contenía agua (5000 mL) y se agitó durante 10 minutos. Se ajustó el pH a 10 para dar 5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)-picolinonitrilo (121 g, 413 mmol, 105 % de rendimiento) como un sólido.
- 10 **Etapa B:** A una solución de piridin-2-tiol (2,5 g, 23 mmol) en DMA (25 mL) enfriada a 0 °C, se añadió NaH (0,90 g, 23 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 20 min, seguido por adición del 5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)picolinonitrilo (6,6 g, 23 mmol) y agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la reacción sobre agua (250 mL) y se formó un sólido. Se recogió el sólido, se lavó con agua, y se secó a vacío para dar 3-(4-fluorofenoxi)-5-piridin-2-iltio)picolinonitrilo (5 g, 16 mmol, 70 %).
- 15 **Etapa C:** Se sintetizó (S)-1-(5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol (APCI POS 458 M+H) siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 reemplazando 5-bromo-3-(2-metil-piridin-3-ilo)picolinonitrilo por 3-(4-fluorofenoxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo en la etapa E.

## Ejemplo de referencia 8

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



- 20 **Etapa A:** Se cargó un matraz con 5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)picolinonitrilo (10 g, 34 mmol) y ácido sulfúrico (50 mL). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió cuidadosamente agua (500 mL) y la mezcla se ajustó a pH 5,0 utilizando hidróxido de sodio al 50 %. Se extrajo la mezcla con diclorometano y acetato de etilo, se secó y se concentró para obtener 5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)picolinamida (10,6 g, 34 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo.
- 25 **Etapa B:** Se cargó un matraz con hidróxido de sodio 2 M (115 mL, 230 mmol) y se enfrió a 0 °C. Se añadió bromo (9,3 g, 58 mmol) y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se añadió 5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)picolinamida (15,8 g, 51 mmol) en dioxano (200 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron y se purificaron por cromatografía (acetato de etilo al 25-50-75-100 % en hexano) para obtener 5-bromo-3-(2-fluorofenoxi)piridin-2-amina (12 g, 42 mmol, 82 % de rendimiento) como un sólido amarillo.
- 30 **Etapa C:** A una solución de la 5-bromo-3-(2-fluorofenoxi)piridin-2-amina (17 g, 60 mmol, en THF (500 mL) se añadió isotiocianato de benzoilo (9,8 g, 60 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la reacción sobre hexano (2 L), se recogió el sólido y se secó a vacío para dar N-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-ilcarbamotiolil)benzamida (25 g, 56 mmol, 93 % de rendimiento).
- 35 **Etapa D:** A una solución de N-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-ilcarbamotiolil)benzamida (25 g, 56 mmol) en etanol (150 mL) se añadió NaOH (2 M) (56 mL, 112 mmol) y se agitó la reacción durante la noche a 80 °C. Se vertió la mezcla sobre agua y se filtró la suspensión. El sólido recogido se secó a vacío para dar 1-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)tiourea (15,4 g, 45 mmol).

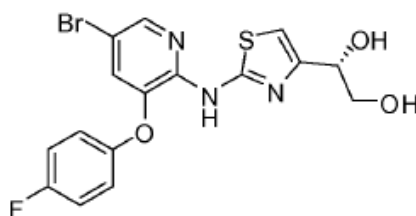
5 Etapa E: A una solución de (S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de metilo (1,3 g, 8,1 mmol) y cloroyodometano (4,3 g, 24 mmol) en THF (50 mL) a -78 °C, se añadió una solución de LDA (16,2 mL, 24 mmol) en porciones durante 10 minutos. Se agitó la reacción a -78 °C durante 10 minutos. A esta mezcla se añadió una solución al 10 % de ácido acético (50 mL) en THF a -78 °C. Después de la adición, se calentó la suspensión a temperatura ambiente. Se vertió la reacción sobre EtOAc (200 mL) y la capa acuosa se basificó utilizando NaOH 1 N. Las capas orgánicas se separaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Se purificó el material por cromatografía utilizando DCM como eluyente para dar (S)-2-cloro-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanona (0,60 g, 3,4 mmol, 42 % de rendimiento) como un aceite.

10 Etapa F: A 1-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)tiourea (0,5 g, 1,5 mmol) en etanol (50 mL) se añadió (S)-2-cloro-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanona (0,34 g, 1,9 mmol) y se agitó la reacción a 80 °C durante 1 h. Se vertió la reacción sobre agua (250 mL) y se filtró. Se trituró el sólido con acetato de etilo y metanol. Se suspendió el sólido en acetato de etilo (500 mL) y se lavó con NaOH 1 N (500 mL). Se concentraron las capas orgánicas y el material crudo se purificó por cromatografía utilizando MeOH de 3 a 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente para dar (R)-1-(2-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)etano-1,2-diol (0,043 g, 0,10 mmol, 7 %) (APCI POS 426, 428 M+H).

15

**Ejemplo 9**

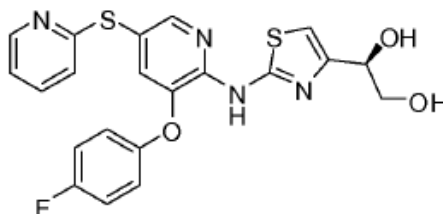
(S)-1-(2-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)etano-1,2-diol



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

**Ejemplo 10**

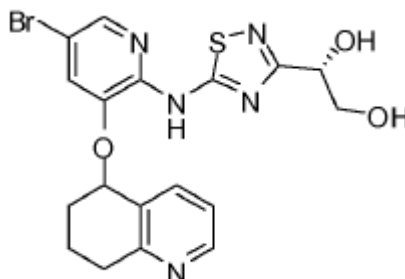
(R)-1-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)etano-1,2-diol



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

**Ejemplo 11**

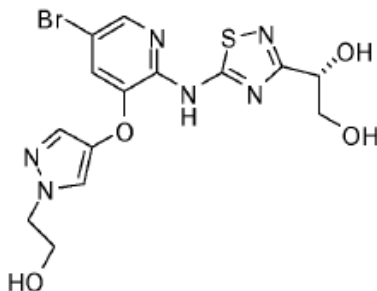
(1S)-1-(5-(5-bromo-3-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-ilo)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol



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

### Ejemplo 12

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



Etapa A: Se añadió  $\text{POCl}_3$  (12,9 mL, 141,2 mmol) a DMF (10,9 mL, 141,2 mmol) a 0 °C. Se calentó inmediatamente la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se añadió ((2,2-dietoxietoxi)metil)benzeno (10,6 g, 47,1 mmol) como una solución en 80 mL de cloroformo. Se agitó la solución a 75 °C durante 3,5 horas. Se enfrió la solución, se vertió sobre hielo-agua, y se neutralizó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Se extrajo el residuo con cloroformo y la capa orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. Se disolvió de nuevo el residuo en MeOH (450 mL). Se añadió NaOMe (al 25 % en MeOH, 58 mL, 253 mmol) seguido por 2-hidraziniletanol (10,6 g, 139 mmol). Se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró el material a vacío seguido por dilución con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Se extrajo el material con EtOAc, se secó ( $\text{Mg}_2\text{SO}_4$ ), y se concentró. Por cromatografía rápida se obtuvo 2-(4-(benciloxi)-1H-pirazol-1-il)etanol (1,81 g, 13 % de rendimiento).

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

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

Los siguientes compuestos se prepararon también según los métodos descritos anteriormente utilizando los compuestos intermedios de la invención.

25

Ejemplo	Estructura	Nombre	M+H
13		(R)-1-(2-(5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)etano-1,2-diol	424
14		(S)-1-(5-(5-(2-hidroxietiltio)-3-(piridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol	408

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

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

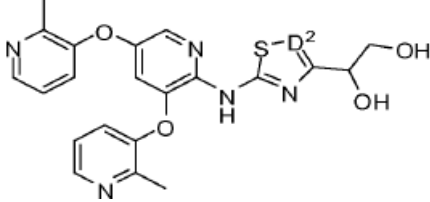
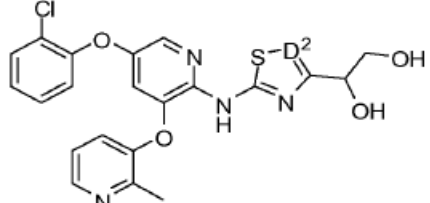
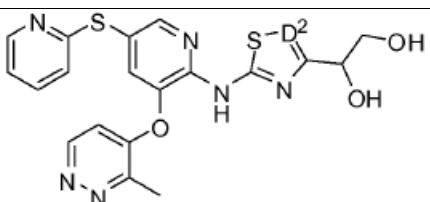
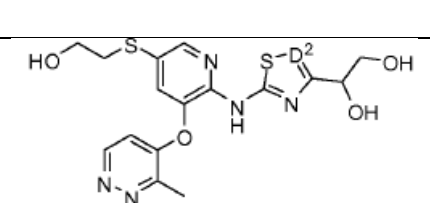
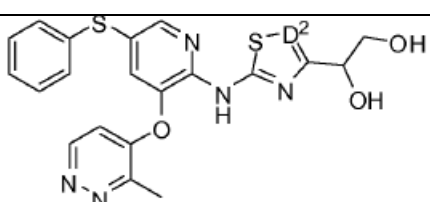
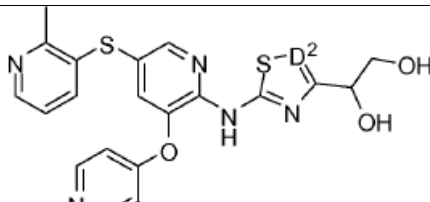
Ejemplo	Estructura	
18		$D^2 = CH$
18A		$D^2 = N$
19		$D^2 = CH$
19A		$D^2 = N$
20		$D^2 = CH$
20A		$D^2 = N$
21		$D^2 = CH$
21A		$D^2 = N$

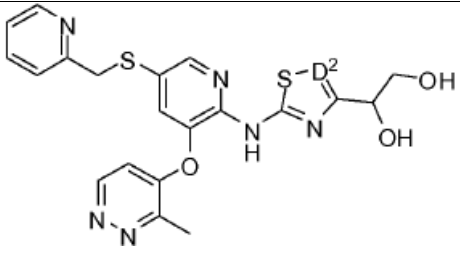
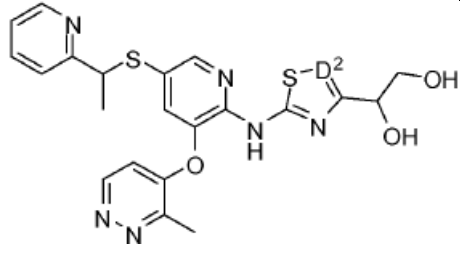
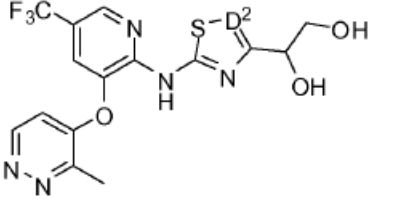
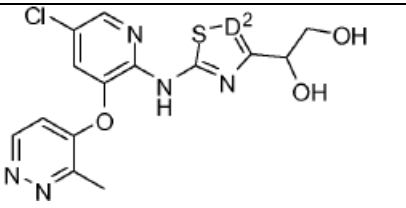
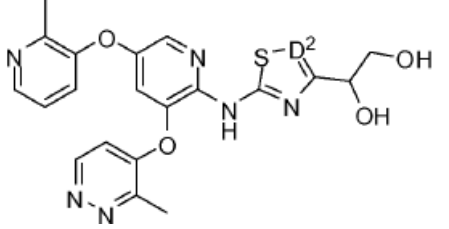
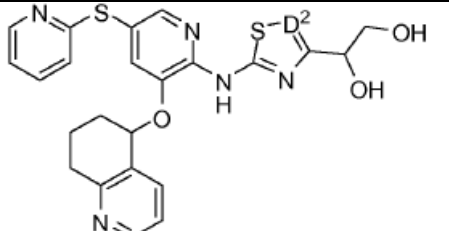
22		$D^2 = CH$
22A		$D^2 = N$
23		$D^2 = CH$ R = Et, iPr, CH <sub>2</sub> OH, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH, o CF <sub>3</sub>
23A		$D^2 = N$ R = Et, iPr, CH <sub>2</sub> OH, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH, o CF <sub>3</sub>
24		$D^2 = CH$
24A		$D^2 = N$
25		$D^2 = CH$
25A		$D^2 = N$
26		$D^2 = CH$
26A		$D^2 = N$
27		$D^2 = CH$
27A		$D^2 = N$
28		$D^2 = CH$
28A		$D^2 = N$



29		D² = CH
29A		D² = N
30		D² = CH
30A		D² = N
31		D² = CH
31A		D² = N
32		D² = CH
32A		D² = N
33		D² = CH
33A		D² = N
34		D² = CH
34A		D² = N
35		D² = CH
35A		D² = N

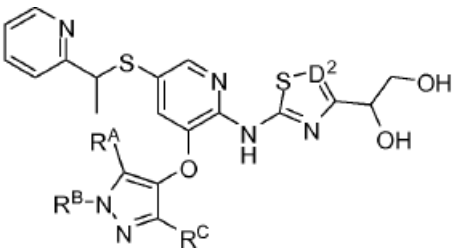
36		D <sup>2</sup> = CH
36A		D <sup>2</sup> = N
37		D <sup>2</sup> = CH
37A		D <sup>2</sup> = N
38		D <sup>2</sup> = CH
38A		D <sup>2</sup> = N
39		D <sup>2</sup> = CH
39A		D <sup>2</sup> = N
40		D <sup>2</sup> = CH
40A		D <sup>2</sup> = N
41		D <sup>2</sup> = CH
41A		D <sup>2</sup> = N
42		D <sup>2</sup> = CH
42A		D <sup>2</sup> = N
43		D <sup>2</sup> = CH

43A		$D^2 = N$
44		$D^2 = CH$
44A		$D^2 = N$
45		$D^2 = CH$
45A		$D^2 = N$
46		$D^2 = CH$
46A		$D^2 = N$
47		$D^2 = CH$
47A		$D^2 = N$
48		$D^2 = CH$
48A		$D^2 = N$
49		$D^2 = CH$
49A		$D^2 = N$

50		D <sup>2</sup> = CH
50A		D <sup>2</sup> = N
51		D <sup>2</sup> = CH
51A		D <sup>2</sup> = N
52		D <sup>2</sup> = CH
52A		D <sup>2</sup> = N
53		D <sup>2</sup> = CH
53A		D <sup>2</sup> = N
54		D <sup>2</sup> = CH
54A		D <sup>2</sup> = N
55		D <sup>2</sup> = CH
55A		D <sup>2</sup> = N

56		$D^2 = \text{CH}$
56A		$D^2 = \text{N}$
57		$D^2 = \text{CH}$
57A		$D^2 = \text{N}$
58		$D^2 = \text{CH}$
58A		$D^2 = \text{N}$
59		$D^2 = \text{CH}$
59A		$D^2 = \text{N}$
60		$D^2 = \text{CH}$
60A		$D^2 = \text{N}$

61		$D^2 = CH$
61A		$D^2 = N$
62		$D^2 = CH$ $R^A, R^B, R^C$ son indipendentemente H o Me
62A		$D^2 = N$ $R^A, R^B, R^C$ son indipendentemente H o Me
63		$D^2 = CH$ $R^A, R^B, R^C$ son indipendentemente H o Me
63A		$D^2 = N$ $R^A, R^B, R^C$ son indipendentemente H o Me
64		$D^2 = CH$ $R^A, R^B, R^C$ son indipendentemente H o Me
64A		$D^2 = N$ $R^A, R^B, R^C$ son indipendentemente H o Me
65		$D^2 = CH$ $R^A, R^B, R^C$ son indipendentemente H o Me
65A		$D^2 = N$ $R^A, R^B, R^C$ son indipendentemente H o Me
66		$D^2 = CH$ $R^A, R^B, R^C$ son indipendentemente H o Me
66A		$D^2 = N$ $R^A, R^B, R^C$ son indipendentemente H o Me
		$D^2 = CH$

67		R <sup>A</sup> , R <sup>B</sup> , R <sup>C</sup> son indipendentemente H o Me
67A		D <sup>2</sup> = N R <sup>A</sup> , R <sup>B</sup> , R <sup>C</sup> son indipendentemente H o Me

68		D <sup>2</sup> = CH R <sup>A</sup> , R <sup>B</sup> , R <sup>C</sup> son indipendentemente H o Me
68A		D <sup>2</sup> = N R <sup>A</sup> , R <sup>B</sup> , R <sup>C</sup> son indipendentemente H o Me
69		D <sup>2</sup> = CH R <sup>A</sup> , R <sup>B</sup> , R <sup>C</sup> son indipendentemente H o Me
69A		D <sup>2</sup> = N R <sup>A</sup> , R <sup>B</sup> , R <sup>C</sup> son indipendentemente H o Me
70		D <sup>2</sup> = CH
70A		D <sup>2</sup> = N
71		D <sup>2</sup> = CH
71A		D <sup>2</sup> = N
72		D <sup>2</sup> = CH
72A		D <sup>2</sup> = N
73		D <sup>2</sup> = CH
73A		D <sup>2</sup> = N



74		$D^2 = CH$
74A		$D^2 = N$
75		$D^2 = CH$
75A		$D^2 = N$
76		$D^2 = CH$
76A		$D^2 = N$
77		$D^2 = CH$
77A		$D^2 = N$
78		$D^2 = CH$
78A		$D^2 = N$
79		$D^2 = CH$
79A		$D^2 = N$
80		$D^2 = CH$
80A		$D^2 = N$

81		$D^2 = CH$
81A		$D^2 = N$
82		$D^2 = CH$
82A		$D^2 = N$
83		$D^2 = CH$
83A		$D^2 = N$
84		$D^2 = CH$
84A		$D^2 = N$
85		$D^2 = CH$
85A		$D^2 = N$
86		$D^2 = CH$
86A		$D^2 = N$
87		$D^2 = CH$
87A		$D^2 = N$

88		$D^2 = \text{CH}$ R = S-pirid-2-ilo, $\text{CF}_3$ , S-2-metilpirid-3-ilo
88A		$D^2 = \text{N}$ R = S-pirid-2-ilo, $\text{CF}_3$ , S-2-metilpirid-3-ilo
89		$D^2 = \text{CH}$ R = S-pirid-2-ilo, $\text{CF}_3$ , S-2-metilpirid-3-ilo
89A		$D^2 = \text{N}$ R = S-pirid-2-ilo, $\text{CF}_3$ , S-2-metilpirid-3-ilo
90		$D^2 = \text{CH}$ R = S-pirid-2-ilo, $\text{CF}_3$ , S-2-metilpirid-3-ilo
90A		$D^2 = \text{N}$ R = S-pirid-2-ilo, $\text{CF}_3$ , S-2-metilpirid-3-ilo
91		$D^2 = \text{CH}$ R = S-pirid-2-ilo, $\text{CF}_3$ , S-2-metilpirid-3-ilo
91A		$D^2 = \text{N}$ R = S-pirid-2-ilo, $\text{CF}_3$ , S-2-metilpirid-3-ilo
92		$D^2 = \text{CH}$
92A		$D^2 = \text{N}$
93		$D^2 = \text{CH}$
93A		$D^2 = \text{N}$

94		$D^2 = \text{CH}$
94A		$D^2 = \text{N}$
95		$D^2 = \text{CH}$
95A		$D^2 = \text{N}$
96		$D^2 = \text{CH}$
96A		$D^2 = \text{N}$
97		$D^2 = \text{CH}$
97A		$D^2 = \text{N}$
98		$D^2 = \text{CH}$
98A		$D^2 = \text{N}$

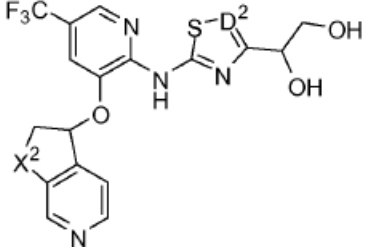
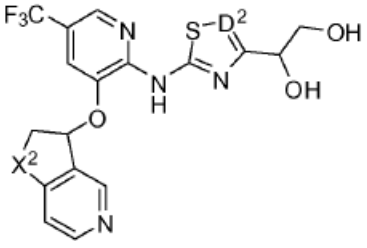
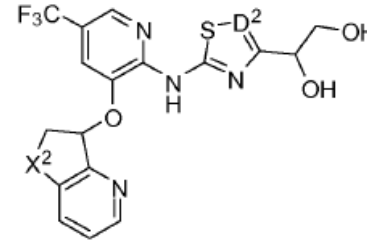
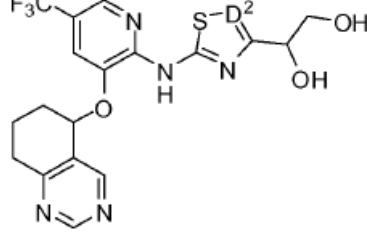
99		$D^2 = \text{CH}$ $R^D = \text{H, Me, o CF}_3$
99A		$D^2 = \text{N}$ $R^D = \text{H, Me, o CF}_3$
100		$D^2 = \text{CH}$ $R^D = \text{H, CF}_3, \text{ o (alquilo 1-6C)}$
100A		$D^2 = \text{N}$ $R^D = \text{H, CF}_3, \text{ o (alquilo 1-6C)}$
101		$D^2 = \text{CH}$ $R^D = \text{H, CF}_3, \text{ o (alquilo 1-6C)}$
101A		$D^2 = \text{N}$ $R^D = \text{H, CF}_3, \text{ o (alquilo 1-6C)}$
102		$D^2 = \text{CH}$ $R^D = \text{H, CF}_3, \text{ o (alquilo 1-6C)}$
102A		$D^2 = \text{N}$ $R^D = \text{H, CF}_3, \text{ o (alquilo 1-6C)}$
103		$D^2 = \text{CH}$ $R^D = \text{H, CF}_3, \text{ o (alquilo 1-6C)}$
103A		$D^2 = \text{N}$ $R^D = \text{H, CF}_3, \text{ o (alquilo 1-6C)}$
104		$D^2 = \text{CH}$ $R^D = \text{H, CF}_3, \text{ o (alquilo 1-6C)}$
104A		$D^2 = \text{N}$ $R^D = \text{H, CF}_3, \text{ o (alquilo 1-6C)}$

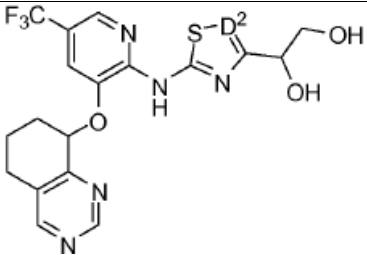

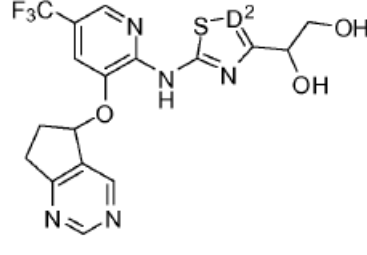
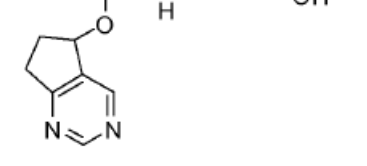
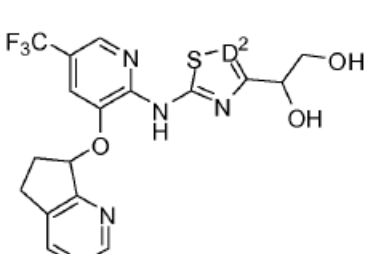
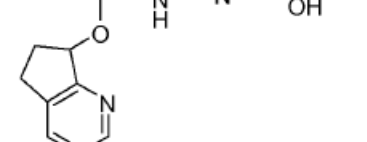
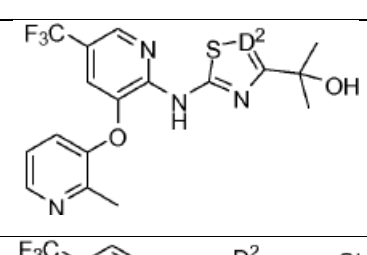
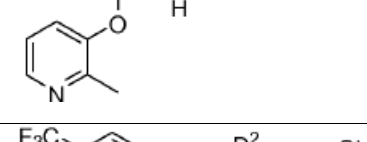
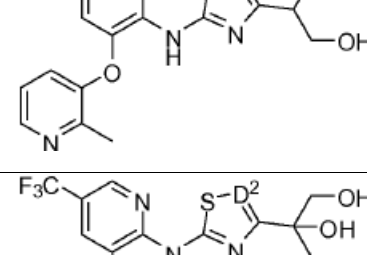
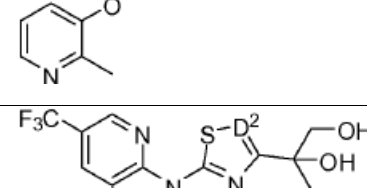
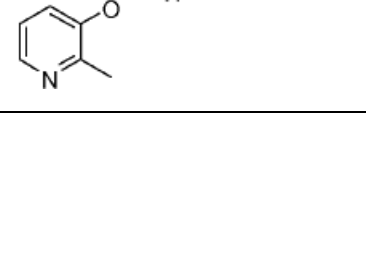

105		D <sup>2</sup> = CH R <sup>D</sup> = H, CF <sub>3</sub> , o (alquilo 1-6C)
105A		D <sup>2</sup> = N R <sup>D</sup> = H, CF <sub>3</sub> , o (alquilo 1-6C)
106		D <sup>2</sup> = CH
106A		D <sup>2</sup> = N
107		D <sup>2</sup> = CH
107A		D <sup>2</sup> = N
108		D <sup>2</sup> = CH
108A		D <sup>2</sup> = N
109		D <sup>2</sup> = CH
109A		D <sup>2</sup> = N
110		D <sup>2</sup> = CH
110A		D <sup>2</sup> = N
111		D <sup>2</sup> = CH
111A		D <sup>2</sup> = N

112		D <sup>2</sup> = CH
112A		D <sup>2</sup> = N
113		D <sup>2</sup> = CH
113A		D <sup>2</sup> = N
114		D <sup>2</sup> = CH
114A		D <sup>2</sup> = N
115		D <sup>2</sup> = CH
115A		D <sup>2</sup> = N
116		D <sup>2</sup> = CH
116A		D <sup>2</sup> = N
117		D <sup>2</sup> = CH X <sup>2</sup> = CH <sub>2</sub>
117A		D <sup>2</sup> = CH <sub>2</sub> X <sup>2</sup> = O
117B		D <sup>2</sup> = N X <sup>2</sup> = CH <sub>2</sub>
117C		D <sup>2</sup> = N X <sup>2</sup> = O

118		$D^2 = \text{CH}$
118A		$X^2 = \text{CH}_2$
118B		$D^2 = \text{CH}_2$
118C		$X^2 = \text{O}$
119		$D^2 = \text{CH}$
119A		$X^2 = \text{CH}_2$
119B		$D^2 = \text{CH}_2$
119C		$X^2 = \text{O}$
120		$D^2 = \text{CH}$
120A		$X^2 = \text{CH}_2$
120B		$D^2 = \text{CH}_2$
120C		$X^2 = \text{O}$
121		$D^2 = \text{CH}$
121A		$X^2 = \text{CH}_2$
121B		$D^2 = \text{CH}_2$
121C		$X^2 = \text{O}$



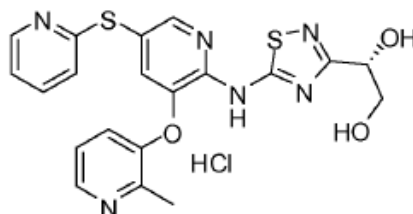
122		$D^2 = CH$
122A		$X^2 = CH_2$
122B		$D^2 = N$
122C		$X^2 = CH_2$
123		$D^2 = CH$
123A		$X^2 = CH_2$
123B		$D^2 = N$
123C		$X^2 = CH_2$
124		$D^2 = CH$
124A		$X^2 = CH_2$
124B		$D^2 = N$
124C		$X^2 = CH_2$
125		$D^2 = CH$
125A		$D^2 = N$

126		$D^2 = \text{CH}$
126A		$D^2 = \text{N}$
127		$D^2 = \text{CH}$
127A		$D^2 = \text{N}$
128		$D^2 = \text{CH}$
128A		$D^2 = \text{N}$
129		$D^2 = \text{CH}$
129A		$D^2 = \text{N}$
130		$D^2 = \text{CH}$
130A		$D^2 = \text{N}$
131		$D^2 = \text{CH}$
131A		$D^2 = \text{N}$

132		D <sup>2</sup> = CH
132A		D <sup>2</sup> = N
133		D <sup>2</sup> = CH
133A		D <sup>2</sup> = N

**Ejemplo 134**

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



5 **Etapa A:** A 600 mL de DMF en un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 3000 mL, equipado con un mecanismo de  
 agitación de hélice, bajo nitrógeno, se añadió 2-metilpiridin-3-ol (71,8 g, 658 mmol) y se enfrió la reacción a 2 °C. Se  
 añadió hidruro de sodio al 60 % (26,3 g, 658 mmol) a un ritmo tal que la temperatura interna no superó los 10 °C durante  
 un periodo de 30 minutos. Se agitó la reacción a la vez que se calentaba a temperatura ambiente durante 1 hora. Se  
 añadió a la reacción 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (150 g, 658 mmol) en una solución de 400 mL de DMF en dos  
 10 porciones y se mantuvo la reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió a la reacción a temperatura  
 ambiente piridin-2-tiol (73,1 g, 658 mmol) como un sólido en porciones y se agitó la reacción durante 15 minutos para  
 disolver el material. Se enfrió la reacción a 3 °C y se añadió de nuevo hidruro de sodio (26,3 g, 658 mmol) en porciones,  
 de tal modo que la temperatura interna no superó los 10 °C (tiempo de adición 35 minutos). Se separó la reacción del  
 baño de hielo y se calentó a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 12 horas. Se diluyó la reacción con 4  
 15 volúmenes (8 L) de salmuera. Se agitó la mezcla durante 30 minutos, momento en que se formó un sólido. Se separó el  
 sólido por filtración y se extrajo el filtrado con MTBE (total 10 L). La fase de MTBE se concentró a vacío. Se reunió el  
 sólido con el material concentrado y se disolvió en acetato de etilo (3 L). Se lavó el EtOAc con salmuera (4x1L), se secó  
 sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. El sólido así formado se trituró hasta polvo y se secó a vacío durante 4  
 horas. Se recogió el material en 30 mL de MTBE/10 g de producto y se agitó la reacción durante 30 minutos. Se filtró el  
 20 sólido y se secó a vacío (2 horas). Las aguas madres se concentraron y trituraron con MTBE (igual tasa de dilución). Se  
 reunieron los sólidos y se secaron durante 3 horas a vacío para dar 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo  
 (181 g, 85 %)

25 **Etapa B:** Se añadió a H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (90 mL) enfriado en un baño de hielo, 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-  
 iltio)picolinonitrilo (43 g, 130 mmol) en porciones, de tal modo que la temperatura interna no excedió de 50 °C pero no  
 bajó de 25 °C. Una vez completada la adición, se agitó la mezcla en el baño de hielo hasta que la reacción empezó a  
 enfriarse, momento en que se separó la reacción del baño de hielo y se calentó la mezcla a 50 °C. Se enfrió la reacción  
 a temperatura ambiente y se añadió lentamente a hielo-agua durante 3 minutos (aproximadamente 1400 mL de hielo al  
 30 % en agua). Se enfrió después la mezcla en un baño de hielo a 5 °C y se neutralizó a pH ~10 con NaOH 4 M  
 (aproximadamente 800 mL) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 20 °C, momento en que se  
 30 formó un sólido. Se agitó la mezcla durante 20 minutos. Se filtró la mezcla y se lavó con MTBE (5 x 150 mL), hexano (5  
 x 100 mL), y se secó a vacío para obtener 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (43 g, 96 %).

**Etapa C:** A un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 2 L, se añadió hidróxido de sodio acuoso 2 M (343 mL, 686  
 mmol) y se enfrió la solución en un baño de hielo. Se añadió bromo (12 mL, 257 mmol) y se agitó la mezcla durante 30  
 minutos mientras se separó el baño de hielo. Se añadió 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (58 g, 171

mmol) como una suspensión en aproximadamente 600 mL de dioxano, en 1 porción. Después de 30 minutos, se añadió HCl concentrado en porciones de 1 mL a un pH ~ 1. Se agitó la reacción durante 15 minutos y se añadió NaOH 4 N a la solución hasta pH ~10. Se extrajo la mezcla acuosa con EtOAc (3 x 750 mL), se lavó con agua (2 x 250 mL) y salmuera (300 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se secó el material a vacío a 50 °C momento en que se formó un sólido rojo. Se trituró el sólido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (aproximadamente 40 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 5 g de material) y se filtró el sólido. Se lavó el sólido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secó a vacío a 50 °C. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el material sobre gel de sílice (MeOH al 3 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener un sólido rojo. Se reunieron las dos recolecciones para obtener 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (24 g, 45 %).

Etapa D: A 1000 mL de agua desionizada se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (51,0 g, 734 mmol) y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se añadió carbonato de sodio (38,1 g, 360 mmol) en 3 porciones grandes y se agitó la reacción durante 15 minutos. Se añadió THF (700 mL) a la reacción y se añadió (R)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído (125 g, 734 mmol) en 1 porción en 800 mL de THF. Se agitó la reacción durante 4 horas y se vertió en un embudo de separación de 4 L y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa dos veces con MTBE (total aproximadamente 3000 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (700 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron a vacío para obtener la oxima de (S)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído (135 g, 99 %) como un aceite viscoso límpido.

Etapa E: A un matraz de fondo redondo de 2 L, de 4 bocas, se añadió oxima de (S)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído (135,1 g, 729,4 mmol) y 750 mL de DMF. Se puso la reacción en un baño de agua y se añadió 1-cloropirrolidina-2,5-diona (97,40 g, 729,4 mmol) en porciones durante 2 minutos. Se agitó la reacción en el baño de agua durante 3 horas, después se diluyó con 2 L de MTBE y se lavó con 1 L de agua. Se extrajo el agua con 500 mL de MTBE. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (5 X 800 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para obtener el cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158g, 98 %) como un aceite viscoso verde.

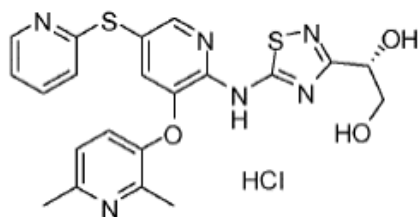
Etapa F: A un matraz de 4 bocas de 5 L se añadió cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 719 mmol) en 2,5 L de THF. Se enfrió el material a 3 °C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (56,1 mL, 719 mmol) en porciones de 10 mL durante 10 minutos. Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (126 mL, 719 mmol) mediante un embudo de adición durante 12 minutos. Se agitó la reacción en el baño de hielo durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró la reacción y se lavaron los sólidos con MTBE (aproximadamente 3 L). Se concentró el filtrado y se purificó el residuo sobre gel de sílice (hexano/EtOAc 7:1 a 3:1) para obtener un aceite que se solidificó lentamente a vacío. Se trituraron los sólidos utilizando un mortero y mano, se lavaron con hexano (aproximadamente 1000 mL) y se secaron para obtener cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 531 mmol, 73,8 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa G: A 700 mL de acetonitrilo se añadieron isotiocianato de sodio (12,5 g, 155 mmol), piridina (25,2 mL, 309 mmol) y cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (38,4 g, 129 mmol) y se calentó la reacción a 60 °C durante 15 minutos (se formó un sólido blanco). Se añadió a la mezcla 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (32 g, 103 mmol) como un sólido y se agitó la reacción durante 14 horas a 60 °C. Se enfrió la reacción y se concentró a vacío. El residuo se sometió a reparto entre EtOAc y NaOH 1 N. La mezcla acuosa (básica, aproximadamente 700 mL) se extrajo dos veces con EtOAc (volumen total 3000 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaOH 1 N (300 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía sobre aproximadamente 1 kg de gel de sílice utilizando EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1 con 1 % de MeOH, como eluyente para obtener (S)-N-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (38,7 g, 72,4 mmol, 70,2 % de rendimiento).

Etapa H: A 1 L de etanol absoluto, se añadió (S)-N-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (41 g, 76,7 mmol) y se calentó la reacción a 80 °C. Se añadieron 41 mL de HCl acuoso (11,6 mL de HCl concentrado diluido en agua). Después de 2 horas, el material sólido resultante se filtró en caliente, se lavó con etanol (200 mL) y se secó a vacío para dar el producto crudo como un sólido que contenía aproximadamente 2 % de material de partida. Se suspendieron los sólidos en EtOH (1 L) y se calentaron a 80 °C seguido por 41 mL de HCl acuoso (11,6 mL de HCl concentrado diluido en agua). Después de 3,5 horas el material sólido resultante se filtró en caliente, se lavó con etanol (200 mL) y se secó a vacío para obtener hidrocloreuro de (S)-1-(5-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol (35 g, 85 %). Espectro de masas (APCI) m/z = 455,2 (M+H-HCl).

## Ejemplo 135

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



5 Etapa A: A una solución de 2,6-dimetilpiridin-3-ol (10 g, 81,2 mmol) en DMF (50 mL), a 0 °C, se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite, 3,4 g, 85 mmol). Después de 15 minutos, se añadió 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (18,5g, 81 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara lentamente a temperatura ambiente. Se añadió lentamente la mezcla de reacción a 500 mL de agua con agitación rápida. Se formó un sólido de color rojo claro y después el material formó una goma. Se extrajo la goma sobre acetato de etilo, y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para obtener 5-bromo-3-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (25 g, 82 mmol, 101 % de rendimiento).

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

15 Etapa C: A una solución a 0 °C de NaOH (150 mL, 2 M) se añadió bromo (14,4 g, 90 mmol), seguido por 3-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-bromopicolinamida (24 g, 75 mmol) disuelta en dioxano (300 mL). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y después a 80 °C durante 1 hora. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se acidificó a pH 1 con HCl concentrado. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se basificó a pH 10 utilizando NaOH 2 M. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para obtener 5-bromo-3-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)piridin-2-amina (20,5 g, 92 %).

20 Etapa D: Se cargó un matraz de 250 mL con 5-bromo-3-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)piridin-2-amina (5,00 g, 17,66 mmol) y THF (100 mL) y se purgó con nitrógeno. Se enfrió la solución a -78 °C, se añadió metil-litio (1,6 M en hexano, 12,7 mL, 20,4 mmol) y se agitó la reacción durante 5 minutos. Se añadió butil-litio (2,5 M en hexano, 8,1 mL, 20,4 mmol) y se agitó la reacción durante 10 minutos a -78 °C (se formaron sólidos). Se añadió 2-(2-(piridin-3-il)disulfanil)piridina (4,49 g, 20,4 mmol) y se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se vertió la reacción sobre NH<sub>4</sub>Cl acuoso, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (MeOH al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener 3-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (3,5 g, 63 %).

25 Etapa E: A 1000 mL de agua desionizada se añadió hidrocloruro de hidroxil-amina (51,0 g, 734 mmol) y se agitó la reacción durante 5 minutos. Se añadió carbonato de sodio (38,1 g, 360 mmol) en 3 grandes porciones y se agitó la reacción durante 15 minutos. Se añadió THF (700 mL) a la reacción y se añadió (R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído (125 g, 734 mmol) en 1 porción en 800 mL de THF. Se agitó la reacción durante 4 horas y se vertió a un embudo de separación de 4 L y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa dos veces con MTBE (total aproximadamente 3000 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (700 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para obtener la oxima de (S)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído (135 g, 99 %) como un aceite viscoso límpido.

30 Etapa F: A un matraz de fondo redondo de 2 L, de 4 bocas, se añadió oxima de (S)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído (135,1 g, 729,4 mmol) y se disolvió en 750 mL de DMF. Se puso la reacción en un baño de agua y se añadió 1-cloropirrolidina-2,5-diona (97,40 g, 729,4 mmol) en porciones durante 2 minutos. Se agitó la reacción en el baño de agua durante 3 horas, después se diluyó con 2 L de MTBE y se lavó con 1 L de agua. Se extrajo el agua con 500 mL de MTBE. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (5 x 800 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para obtener el cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 98 %) como un aceite viscoso verde.

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

minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró la reacción y los sólidos se lavaron con MTBE (aproximadamente 3 L). Se concentró el filtrado y se purificó el residuo sobre gel de sílice (Hex/EtOAc 7:1 a 3:1) para obtener un aceite que se solidificó lentamente a vacío. Se trituraron los sólidos utilizando un mortero y mano, se lavó con hexano (aproximadamente 1000 mL) y se secó para obtener cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 531 mmol, 73,8 % de rendimiento) como un sólido blanco.

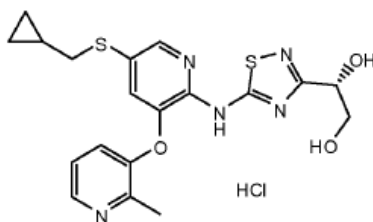
**Etapa H:** A una solución de isotiocianato de sodio (0,24 g, 3,0 mmol) en acetonitrilo (30 mL), se añadió piridina (0,51 g, 6,5 mmol) seguido por cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (0,77 g, 2,6 mmol) y se agitó la reacción a 60 °C durante 20 minutos, seguido por adición de 3-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (0,70 g, 2,2 mmol) y se agitó la reacción durante la noche a 60 °C. Se concentró la reacción a vacío y el residuo se sometió a reparto entre EtOAc y NaOH 2 M. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Se purificó el material sobre gel de sílice (EtOAc al 30 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener (S)-N-(3-(2,6-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,50 g, 0,91 mmol, 42 % de rendimiento).

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

20

### Ejemplo 136

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



**Etapa A:** A una solución de 2-metilpiridin-3-ol (11,8 g, 108 mmol) en DMF a 0 °C, se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite, 4,32 g, 108 mmol) en pequeñas porciones y se calentó la reacción a temperatura ambiente. Se añadió a esta mezcla 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (24,6 g, 108 mmol) y se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la reacción sobre agua (1000 mL) y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (3x) y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para dar 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (15 g, 48 %).

**Etapa B:** A 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (15 g, 52 mmol) se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (30 mL) y se dejó la suspensión en agitación durante la noche, momento en que el material estaba completamente disuelto. Se vertió la reacción sobre agua a 0 °C en pequeñas porciones. A la vez que se mantenía la temperatura por debajo de 20 °C, la capa acuosa se basificó por la adición de NaOH pellets, a un pH de ~ 5, momento en que se formó un sólido. Se filtró el sólido y la capa acuosa resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas, reunidas con el sólido, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para dar 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinamida (11 g, 69 %).

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

**Etapa D:** A 1000 mL de agua desionizada se añadió hidrocloreuro de hidroxil-amina (51,0 g, 734 mmol) y se agitó la reacción durante 5 minutos. Se añadió carbonato de sodio (38,1 g, 360 mmol) en 3 grandes porciones y se agitó la reacción durante 15 minutos. Se añadió THF (700 mL) a la reacción y se añadió (R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído (125 g, 734 mmol) en 800 mL de THF en 1 porción. Se agitó la reacción durante 4 horas, después se vertió a un embudo de separación de 4 L. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo dos veces con MTBE (total aproximadamente 3000 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (700 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron a vacío para obtener la oxima de (S)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-

45

carbaldehído (135 g, 99 %) como un aceite viscoso límpido.

5 Etapa E: A un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 2 L, se añadió oxima de (S)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído (135,1 g, 729,4 mmol) disuelta en 750 mL de DMF. Se puso la reacción en un baño de agua y se añadió 1-cloropirrolidina-2,5-diona (97,40 g, 729,4 mmol) en porciones durante 2 minutos. Se agitó la reacción en el baño de agua durante 3 horas. Se diluyó la reacción con 2 L de MTBE y se lavó con 1 L de agua. Se extrajo el agua con 500 mL de MTBE. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (5 x 800 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para obtener cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo adicional (158 g, 98 %) como un aceite viscoso verde.

10 Etapa F: En un matraz de 5 L, de 4 bocas, se añadió cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 719 mmol) en 2,5 L de THF. Se enfrió el material a 3 °C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (56,1 mL, 719 mmol) en porciones de 10 mL durante 10 minutos. A continuación, se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (126 mL, 719 mmol) mediante un embudo de adición durante 12 minutos. Se agitó la reacción en el baño de hielo durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró la reacción y los sólidos se lavaron con MTBE (aproximadamente 3 L). Se concentró el filtrado y se purificó el residuo sobre gel de sílice (3 kg de sílice, Hex/EtOAc 7:1 a 3:1) para obtener un aceite que se solidificó lentamente a vacío. Se trituraron los sólidos utilizando un mortero y mano, se lavaron con hexano (aproximadamente 1000 mL) y se secaron para obtener el cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 531 mmol, 73,8 % de rendimiento) como un sólido blanco.

15 Etapa G: A 100 mL de acetonitrilo se añadieron tiocianato de sodio (1,5 g, 20 mmol), piridina (3,5g, 44 mmol), seguido por cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (5,2 g, 18 mmol) y se calentó la reacción a 60 °C durante 30 minutos. Se añadió 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-amina (4,1 g, 15 mmol) y se calentó la reacción durante la noche a 60 °C. Se concentró la reacción a un cuarto de volumen y el residuo se sometió a reparto entre EtOAc y agua basificada con NaOH 1 N. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Se purificó el material sobre gel de sílice (EtOAc al 25 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener (S)-N-(5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (5,4 g, 73 %).

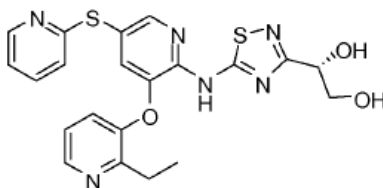
20 Etapa H: A una solución de (S)-N-(5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (3,1 g, 6,14 mmol) en dioxano (30 mL), purgada continuamente con nitrógeno, se añadieron Xanphos (0,177 g, 0,303 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,14 g, 0,153 mmol), 3-mercaptopropanoato de metilo (0,73 g, 6,14 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,17 mL, 6,45 mmol) y se calentó la reacción durante la noche a 80 °C. Se concentró la reacción a vacío y el residuo se purificó sobre gel de sílice (MeOH al 5 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener (S)-3-(6-(3-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-3-iltio)propanoato de metilo (2,3 g, 68 %).

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

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

### Ejemplo 137

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



**Etapa A:** Se disolvió acetato de 2-bromopiridin-3-ilo (10 g, 46 mmol) en THF (80 mL) y se añadieron trietilamina (32 mL, 231 mmol), etiniltrimetilsilano (19,5 mL, 139 mmol), y CuI (0,44 g, 2,3 mmol). Se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos, después se añadió PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1,6 g, 2,3 mmol) y se agitó la mezcla bajo argón a temperatura ambiente durante 18 horas. Se concentró la reacción a vacío, se disolvió en EtOAc al 25 % en hexano, se filtró y se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 25 %/hexano) para obtener acetato de 2-((trimetilsilil)etnil)piridin-3-ilo (9,7 g, 41 mmol).

**Etapa B:** A una solución de acetato de 2-((trimetilsilil)etnil)piridin-3-ilo (9,5 g, 41 mmol) en THF (200 mL), se añadió agua (25 mL). Se enfrió la reacción a 0 °C y se añadió TBAF (1 M, 45 mL, 45 mmol). Se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua (100 mL) y se redujo el volumen a la mitad. Se extrajo el producto con éter (3 x 100 mL), se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se concentró la solución a vacío para obtener acetato de 2-etnilpiridin-3-ilo (5,5 g, 34 mmol) como un aceite marrón claro.

**Etapa C:** A una solución de acetato de 2-etnilpiridin-3-ilo (5,0 g, 31 mmol) en etanol (50 mL) se añadió PtO<sub>2</sub> (0,50 g, 2,2 mmol). Se desgasificó la mezcla con nitrógeno y se colocó bajo un balón de hidrógeno de doble capa. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se filtró y se concentró a vacío para dar acetato de 2-etilpiridin-3-ilo (5,1 g, 31 mmol) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapa D:** A una solución de acetato de 2-etilpiridin-3-ilo (5,1 g, 31 mmol) en etanol (50 mL) se añadió LiOH 3 M (50 mL, 150 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la mezcla a sequedad y se purificó sobre gel de sílice (MeOH al 10 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener 2-etilpiridin-3-ol (2,5 g, 20 mmol).

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

**Etapa F:** Se agitó 3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (1,4 g, 4,19 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (10 mL) durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió hielo (100 g) y se neutralizó la solución utilizando NaOH 4 M. Se añadió hielo cuando fue necesario para mantener la temperatura por debajo de 20 °C. Se extrajo el producto con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener 3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (1,5 g, 4,2 mmol).

**Etapa G:** Se enfrió a 0 °C, una solución 1 M de NaOH (10,6 mL, 21,2 mmol) y se añadió bromo (0,38 mL, 7,4 mmol). Se agitó esta mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió dioxano (15 mL) seguido por 3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (1,50 g, 4,25 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió HCl concentrado hasta que la solución alcanzó pH 1 y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se basificó la reacción con NaOH 1 M y se extrajo el producto con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Se concentró la solución y se purificó sobre gel de sílice (EtOAc 50 a 100 % en hexano) para obtener 3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (0,620 g, 1,91 mmol).

**Etapa H:** A 1000 mL de agua desionizada se añadió hidrocloreuro de hidroxil-amina (51,0 g, 734 mmol) y se agitó la reacción durante 5 minutos. Se añadió carbonato de sodio (38,1 g, 360 mmol) en 3 grandes porciones y se agitó la reacción durante 15 minutos. Se añadió THF (700 mL) a la reacción y se añadió (R)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído (125 g, 734 mmol) en 1 porción en 800 mL de THF. Se agitó la reacción durante 4 horas, después se vertió a un embudo de separación de 4 L y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa dos veces con MTBE (total aproximadamente 3000 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (700 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para obtener la oxima de (S)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído (135 g, 99 %) como un aceite viscoso límpido.

**Etapa I:** A un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 2 L, se añadió oxima de (S)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído (135,1 g, 729,4 mmol) y 750 mL de DMF. Se puso la reacción en un baño de agua y se añadió 1-cloropirrolidina-2,5-diona (97,40 g, 729,4 mmol) en porciones durante 2 minutos. Se agitó la reacción en el baño de agua durante 3 horas. Se diluyó la reacción con 2 L de MTBE y se lavó con 1 L de agua. Se extrajo el agua con 500 mL de MTBE, y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (5 x 800 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para obtener cloruro (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo adicional (158 g, 98 %) como un aceite viscoso verde.

**Etapa J:** A un matraz de 4 bocas, de 5 L, se añadió cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 719 mmol) en 2,5 L de THF. Se enfrió el material a 3 °C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (56,1 mL, 719 mmol) en porciones de 10 mL durante 10 minutos. A continuación, se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (126 mL,



719 mmol) mediante un embudo de adición durante 12 minutos. Se agitó la reacción en el baño de hielo durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró la reacción y se lavaron los sólidos con MTBE (aproximadamente 3 L). Se concentró el filtrado y se purificó el residuo por cromatografía (3 kg de sílice, Hex/EtOAc 7:1 a 3:1) para obtener un aceite que se solidificó lentamente a vacío. Se trituraron los sólidos utilizando un mortero y mano, se lavaron con hexano (aproximadamente 1000 mL) y se secaron para obtener el cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 531 mmol, 73,8 % de rendimiento) como un sólido blanco.

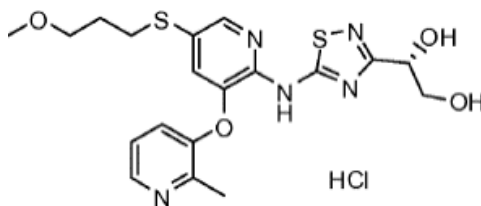
**Etapa K:** Se disolvieron en acetonitrilo (10 mL), cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (0,854 g, 2,87 mmol), piridina (0,618 mL, 7,64 mmol), y tiocianato de sodio (0,310 g, 3,82 mmol). Se calentó la solución a 60 °C durante 30 minutos. Se añadió 3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (0,620 g, 1,91 mmol) y se calentó la reacción a 60 °C durante la noche. Se sofocó la solución con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. Se purificó el material sobre gel de sílice (acetato de etilo de 25 a 100 % en hexano) para obtener (S)-N-(3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,600 g, 1,09 mmol).

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

20

### Ejemplo 138

Hydrocloruro de (S)-1-(5-(5-(3-metoxipropil)tio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol



**Etapa A:** A una solución de 2-metilpiridin-3-ol (11,8 g, 108 mmol) en DMF a 0 °C se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite, 4,32 g, 108 mmol) en pequeñas porciones y se calentó la reacción a temperatura ambiente. Se añadió a esta mezcla 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (24,6 g, 108 mmol) y se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la reacción sobre agua (1000 mL) y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para dar 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (15 g, 48 %).

**Etapa B:** A 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (15 g, 52 mmol) se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (30 mL) y se agitó la suspensión durante la noche, momento en que el material estaba completamente disuelto. Se vertió la reacción sobre agua a 0 °C en pequeñas porciones. Mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20 °C, se basificó la capa acuosa hasta aproximadamente pH 5 por la adición de NaOH pellets, momento en que se formó un sólido. Se filtró el sólido, y la capa acuosa remanente se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas, reunidas con el sólido, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para dar 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinamida (11 g, 69 %).

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

**Etapa D:** A 1000 mL de agua desionizada se añadió hidrocloreuro de hidroxil-amina (51,0 g, 734 mmol) y se agitó la reacción durante 5 minutos. Se añadió carbonato de sodio (38,1 g, 360 mmol) en 3 grandes porciones y se agitó la reacción durante 15 minutos. Se añadió THF (700 mL) a la reacción y se añadió (R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído (125 g, 734 mmol) en 1 porción en 800 mL de THF. Se agitó la reacción durante 4 horas y se vertió en un embudo de separación de 4 L y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa dos veces con MTBE (total aproximadamente 3000 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (700 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron a vacío para obtener la oxima de (S)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído (135 g, 99 %) como un aceite viscoso límpido.

45

**Etapa E:** A un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 2 L, se añadió oxima de (S)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído (135,1 g, 729,4 mmol) disuelta en 750 mL de DMF. Se puso la reacción en un baño de agua y se añadió 1-cloropirrolidina-2,5-diona (97,40 g, 729,4 mmol) en porciones durante 2 minutos. Se agitó la reacción en el baño de agua durante 3 horas, después se diluyó con 2 L de MTBE y se lavó con 1 L de agua. Se extrajo el agua con 500 mL de MTBE. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (5 x 800 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para obtener cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo adicional (158 g, 98 %), como un aceite viscoso verde.

**Etapa F:** A un matraz de 4 bocas, de 5 L, se añadió cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 719 mmol) en 2,5 L de THF. Se enfrió el material a 3 °C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (56,1 mL, 719 mmol) en porciones de 10 mL durante 10 minutos. A continuación, se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (126 mL, 719 mmol) mediante un embudo de adición durante 12 minutos. Se agitó la reacción en el baño de hielo durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró la reacción y se lavaron los sólidos con MTBE (aproximadamente 3 L). Se concentró el filtrado y se purificó el residuo sobre gel de sílice (3 kg de sílice, hexano/EtOAc 7:1 a 3:1) para obtener un aceite que se solidificó lentamente a vacío. Se trituraron los sólidos utilizando un mortero y mano, se lavaron con hexano (aproximadamente 1000 mL) y se secaron para obtener el cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 531 mmol, 73,8 % de rendimiento) como un sólido blanco.

**Etapa G:** Se añadieron a 100 mL de acetonitrilo tiocianato de sodio (1,5 g, 20 mmol), piridina (3,5 g, 44 mmol), seguido por cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (5,2 g, 18 mmol) y se calentó la reacción a 60 °C durante 30 minutos. Se añadió 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-amina (4,1 g, 15 mmol) y se calentó la reacción durante la noche a 60 °C. Se concentró la reacción a aproximadamente un cuarto de volumen, se sometió el residuo a reparto entre EtOAc y la capa acuosa que se basificó con NaOH 1 N. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Se purificó el material sobre gel de sílice (EtOAc al 25 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener (S)-N-(5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (5,4 g, 73 %).

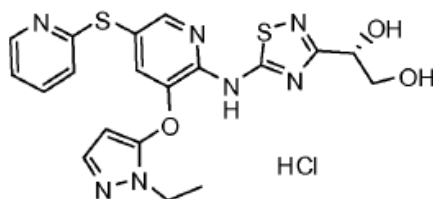
**Etapa H:** A una solución de (S)-N-(5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (3,1 g, 6,14 mmol) en dioxano (30 mL) purgada continuamente con nitrógeno, se añadieron Xanphos (0,177 g, 0,303 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,14 g, 0,153 mmol), 3-mercaptopropanoato de metilo (0,73 g, 6,14 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,17 mL, 6,45 mmol) y se calentó la reacción durante la noche a 80 °C. Se concentró la reacción a vacío y se purificó el residuo sobre gel de sílice (MeOH al 5 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener (S)-3-(6-(3-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-3-iltio)propanoato de metilo (2,3 g, 68 %).

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

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

### Ejemplo 139

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



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

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

**Etapa C:** Se reunieron 5-bromo-3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)picolinonitrilo (16,1 g, 55 mmol) y carbonato de cesio (17,9 g, 55 mmol) con DMF (160 mL) y se añadió piridin-2-tiol (6,1 g, 55 mmol) disuelta en DMF (40 mL) gota a gota durante 30 minutos. Se agitó la mezcla durante 1 hora, se sofocó con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (acetato de etilo 20-35 %/hexano) para obtener 3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (16,6 g, 93 % de rendimiento) como un sólido blanco.

**Etapa D:** Se enfrió 3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (16,6 g, 51,33 mmol) a -10 °C y se añadió lentamente HCl concentrado (120 mL, 1440 mmol) enfriado a la misma temperatura. Se agitó la mezcla en el baño de enfriamiento hasta que los sólidos estuvieron disueltos en su mayor parte (30 minutos). Se retiró el baño y se agitó la mezcla durante 24 horas. Se enfrió entonces la mezcla a -10 °C y se añadió lentamente una mezcla de hielo (150 g) y NaOH al 50 % p/v (120 mL), manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C, para ajustar el pH a aproximadamente 12-13. Se extrajo entonces la mezcla dos veces con diclorometano y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución de bicarbonato de sodio, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron para obtener 3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (16,5 g, 94 % de rendimiento) como un aceite ámbar espeso que se solidificó más tarde.

**Etapa E:** Una solución 3 M de KOH (15,99 mL, 47,98 mmol) se enfrió ligeramente en un baño a 0 °C, se añadió bromo (0,5120 mL, 9,996 mmol) en una porción y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se añadió una solución de 3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (1,365 g, 3,998 mmol) disuelta en dioxano (10 mL), y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mayor parte del dioxano se separó a vacío y la mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener 3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina cruda (1,12 g, 3,574 mmol, 89,39 % de rendimiento) (82 % de producto y 18 % de material de partida por LC.). El producto crudo pasó directamente a la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapa F:** A 1000 mL de agua desionizada se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (51,0 g, 734 mmol) y se agitó la reacción durante 5 minutos. Se añadió carbonato de sodio (38,1 g, 360 mmol) en 3 grandes porciones y se agitó la reacción durante 15 minutos. Se añadió THF (700 mL) a la reacción y se añadió (R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído (125 g, 734 mmol) en 1 porción en 800 mL de THF. Se agitó la reacción durante 4 horas y se vertió en un embudo de separación de 4 L y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa dos veces con MTBE (total aproximadamente 3000 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (700 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron a vacío para obtener la oxima de (S)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído (135 g, 99 %) como un aceite viscoso límpido.

**Etapa G:** A un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 2 L, se añadió oxima de (S)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído (135,1 g, 729,4 mmol) disuelta en 750 mL de DMF. Se puso la reacción en un baño de agua y se añadió 1-cloropirrolidina-2,5-diona (97,40 g, 729,4 mmol) en porciones durante 2 minutos. Se agitó la reacción en el baño de agua durante 3 horas, después se diluyó con 2 L de MTBE y se lavó con 1 L de agua. Se extrajo el agua con 500 mL de MTBE. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (5 x 800 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para obtener cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo adicional (158 g, 98 %) como un aceite viscoso verde.

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

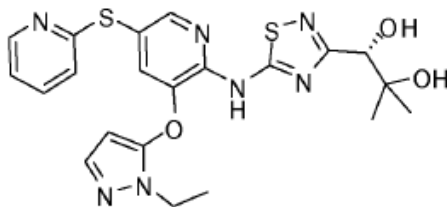
719 mmol) mediante un embudo de adición durante 12 minutos. Se agitó la reacción en el baño de hielo durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró la reacción y se lavaron los sólidos con MTBE (aproximadamente 3 L). Se concentró el filtrado y se purificó el residuo por cromatografía (3 kg de sílice, hexano/EtOAc 7:1 a 3:1) para obtener un aceite que se solidificó lentamente a vacío. Se trituraron los sólidos utilizando un mortero y mano, se lavaron con hexano (aproximadamente 1000 mL) y se secaron para obtener cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 531 mmol, 73,8 % de rendimiento) como un sólido blanco.

**Etapa I:** A 75 mL de EtOAc se añadieron isotiocianato de sodio (0,579 g, 7,15 mmol), piridina (0,874 mL, 10,7 mmol) y cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (2,13 g, 7,15 mmol) y se calentó la reacción a 50 °C durante 30 minutos. Se añadió la mezcla de reacción a 3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (1,12 g, 3,57 mmol) y se agitó la reacción durante 65 horas a 75 °C. Se enfrió la reacción y se diluyó con 50 mL de EtOAc y 75 mL de NaOH 1 N. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 75 %/hexano) para obtener (S)-N-(3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (1,24 g, 2,31 mmol, 64,5 % de rendimiento) como un sólido ocre.

**Etapa J:** A una mezcla de (S)-N-(3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (1,24 g, 2,31 mmol) en EtOH (25 mL) y H<sub>2</sub>O (1,09 mL, 2,31 mmol), se añadió HCl concentrado (0,480 mL, 5,77 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 8 horas. Se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se concentró la mezcla hasta un residuo que se disolvió en EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (MeOH al 3 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener (S)-1-(5-(3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol como sólidos crema. Se disolvieron los sólidos en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) y se añadió HCl 1 N en Et<sub>2</sub>O (20 mL). Se concentró la mezcla a sequedad y se secó en la estufa de vacío para obtener hidrocloreto de (S)-1-(5-(3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol (0,569 g, 49,9 % de rendimiento) como un sólido casi blanco. Espectro de masas (APCI) m/z = 458,1 (M+H-HCl).

#### Ejemplo 140

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



**Etapa A:** En un vaso de precipitados de vidrio de 1 L, se reunió oxalato de etilhidrazina (51,4 g, 342 mmol) con agua (300 mL). A la suspensión resultante, se añadió solución de NaOH al 50 % p/v (75,5 g) para ajustar el pH a 9,5 (mediante pH-metro). Se calentó la mezcla a 40 °C y se añadió trans-3-metoxiacrilao de metilo (24,5 mL, 228 mmol) gota a gota durante 1 hora. Se ajustó el pH periódicamente a aproximadamente 9,0-9,5 por la adición de una solución de NaOH al 50 % p/v. Una vez completada la adición, se agitó la mezcla durante 3 horas adicionales a 40 °C y se ajustó el pH ocasionalmente a aproximadamente 9,0-9,5. Se enfrió la mezcla a 5 °C y se filtró. Se evaporó el filtrado hasta aproximadamente 150 mL, se enfrió a 5 °C y se filtró. Se acidificó el filtrado a pH 3-4 con HCl 6 M (45 mL) y se extrajo 8 veces con una mezcla de cloroformo/isopropanol 3:1. Los extractos reunidos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó sobre gel de sílice (MeOH al 20 %/EtOAc) para obtener 1-etil-1H-pirazol-5-ol (18,3 g, 71 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

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

**Etapa C:** Se reunieron 5-bromo-3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)picolinonitrilo (16,1 g, 55 mmol) y carbonato de cesio (17,9 g, 55 mmol) con DMF (160 mL) y se añadió gota a gota piridin-2-tiol (6,1 g, 55 mmol) disuelta en DMF (40 mL) durante 30 minutos. Se agitó entonces la mezcla durante 1 hora, se sofocó con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20-35 %/hexano) para obtener 3-(1-etil-1H-

pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (16,6 g, 93 % de rendimiento) como un sólido blanco.

5 Etapa D: Preparación de 3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida: se enfrió 3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (16,6 g, 51,33 mmol) a -10 °C y se añadió lentamente HCl concentrado (120 mL, 1440 mmol) enfriado a la misma temperatura. Se agitó la mezcla en el baño de enfriamiento hasta que se disolvió la mayor parte de los sólidos (30 minutos). Se retiró el baño y se agitó la mezcla durante 24 horas. Se enfrió después a -10 °C y se añadió lentamente una mezcla de hielo (150 g) y NaOH al 50 % p/v (120 mL), manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C, para ajustar el pH a 12-13. Se extrajo la mezcla dos veces con diclorometano y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución de bicarbonato de sodio, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron para obtener 3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (16,5 g, 94 % de rendimiento) como un aceite ámbar espeso que se solidificó más tarde.

10 Etapa E: Una solución 3 M de KOH (15,99 mL, 47,98 mmol) se enfrió ligeramente en un baño a 0 °C, se añadió bromo (0,5120 mL, 9,996 mmol) en una porción y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se añadió una solución de 3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (1,365 g, 3,998 mmol) disuelta en dioxano (10 mL). Se agitó entonces la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. La mayor parte del dioxano se eliminó a vacío y la mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para obtener 3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina cruda (1,12 g, 3,574 mmol, 89,39 % de rendimiento) (82 % de producto y 18 % de material de partida por LC). El producto crudo pasó directamente a la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Etapa F: Se disolvió (R)-2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído (16 g, 101 mmol) (Burger, A. Synthesis 1989, (2) 93-97) en metanol:agua 1:1 (250 mL), y se añadieron hidrocloreto de hidroxilamina (7,0 g, 101 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,4 g, 51 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separó parcialmente el metanol a vacío y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó, se filtró y se concentró para obtener la oxima de (S)-2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído (13 g, 75 mmol, 74 % de rendimiento) como un aceite ámbar.

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

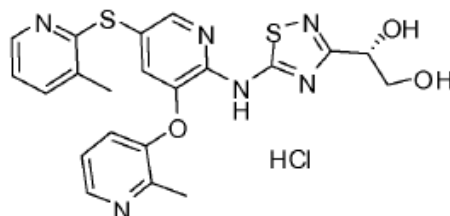
25 Etapa H: Se disolvió cloruro de (R)-N-hidroxi-2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolano-4-carbimidoilo (12,4 g, 59,7 mmol) en Et<sub>2</sub>O (200 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (4,6 mL, 59,7 mmol). Se añadió lentamente trietilamina (8,3 mL, 59,7 mmol) y se agitó la reacción en un baño de hielo durante 30 minutos. Se filtró la reacción y se concentró. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 100 %) para obtener el cloruro de (R)-2,2,5,5-tetrametil-N-(metilsulfonilo)-1,3-dioxolano-4-carbimidoilo (11,3 g, 39,55 mmol, 66,22 % de rendimiento) como un sólido blanco.

30 Etapa I: A 30 mL de EtOAc se añadieron isotiocianato de sodio (0,0970 g, 1,20 mmol), piridina (0,195 mL, 2,39 mmol) y cloruro de (R)-2,2,5,5-tetrametil-N-(metilsulfonilo)-1,3-dioxolano-4-carbimidoilo (0,342 g, 1,20 mmol). Se calentó la reacción a 60 °C durante 15 minutos. Se añadió a la mezcla 3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (0,250 g, 0,798 mmol) y se agitó la reacción durante la noche a 70 °C. Se enfrió la reacción y se diluyó con 50 mL de EtOAc y 50 mL de NaOH 1 N. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 50 %/hexano) para obtener (S)-N-(3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,134 g, 0,255 mmol, 32,0 % de rendimiento).

35 Etapa J: A una mezcla de (S)-N-(3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,134 g, 0,255 mmol) en EtOH (5 mL) y agua (0,227 mL, 0,255 mmol), se añadió HCl concentrado (0,0531 mL, 0,637 mmol) y se calentó la reacción a reflujo durante 5 horas. Se concentró la reacción hasta un residuo que se sometió a reparto entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar (S)-1-(5-(3-(1-etil-1H-pirazol-5-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-metilpropano-1,2-diol (0,115 g, 92,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. Espectro de masas (APCI) m/z = 468,1 (M+H-H<sub>2</sub>O).

## Ejemplo 141

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



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

10 Etapa B: A una solución de 2-metilpiridin-3-ol (11,8 g, 108 mmol) en DMF a 0 °C, se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite, 4,32 g, 108 mmol) en pequeñas porciones y se calentó la reacción a temperatura ambiente. Se añadió a esta mezcla 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (24,6 g, 108 mmol) y se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la reacción sobre agua (1000 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para dar 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (15 g, 48 %).

15 Etapa C: Se disolvieron 3-metilpiridin-2(1H)-tiona (0,906 g, 7,24 mmol) y 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (2,00 g, 6,89 mmol) en DMF (12 mL) y se enfrió la mezcla a 0 °C. Se añadió lentamente hidruro de sodio (95 %; 0,183 g, 7,24 mmol) y se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (100 mL), se agitó durante 30 minutos, después se filtró para obtener un sólido que se purificó sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 2:3). Por concentración de la segunda fracción activa en UV eluida, se obtuvo 5-(3-metilpiridin-2-iltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (1,40 g, 4,19 mmol, 60,7 % de rendimiento) como un polvo/cristales amarillo pálido/blanco sucio.

20 Etapa D: Se añadió ácido sulfúrico concentrado (8 mL) a 5-(3-metilpiridin-2-iltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (1,40 g, 4,19 mmol). Se agitó la reacción durante el fin de semana, después se vertió sobre hielo (100 g), se enfrió en un baño de hielo y se basificó a pH 10 con NaOH al 50 %. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), y se concentró para obtener 5-(3-metilpiridin-2-iltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinamida (1,40 g, 3,97 mmol, 94,9 % de rendimiento) como un aceite incoloro que se convirtió en un sólido blanco cristalino durante la noche con vacío.

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

30 Etapa F: A 1000 mL de agua desionizada se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (51,0 g, 734 mmol) y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se añadió carbonato de sodio (38,1 g, 360 mmol) en 3 grandes porciones y se agitó la reacción durante 15 minutos. Se añadió THF (700 mL) a la reacción y se añadió en 1 porción (R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído (125 g, 734 mmol) en 800 mL de THF. Se agitó la reacción durante 4 horas y se vertió en un embudo de separación de 4 L y se separaron las capas. Se extrajo dos veces la capa acuosa con MTBE (total aproximadamente 3000 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (700 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron a vacío para obtener la oxima de (S)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído (135 g, 99 %) como un aceite viscoso límpido.

**Etapa G:** A un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 2 L, se añadió oxima de (S)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído (135,1 g, 729,4 mmol) disuelta en 750 mL de DMF. Se puso la reacción en un baño de agua y se añadió 1-cloropirrolidina-2,5-diona (97,40 g, 729,4 mmol) en porciones durante 2 minutos. Se agitó la reacción en un baño de agua durante 3 horas, después se diluyó con 2 L de MTBE y se lavó con 1 L de agua. Se extrajo el agua con 500 mL de MTBE. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (5 x 800 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para obtener cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo adicional (158 g, 98 %) como un aceite viscoso verde.

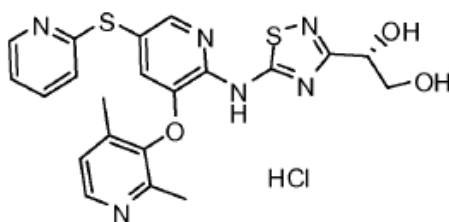
**Etapa H:** A un matraz de 4 bocas, de 5 L, se añadió cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 719 mmol) en 2,5 L de THF. Se enfrió el material a 3 °C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (56,1 mL, 719 mmol) en porciones de 10 mL durante 10 minutos. Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (126 mL, 719 mmol) mediante un embudo de adición durante 12 minutos. Se agitó la reacción en el baño de hielo durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró la reacción y se lavaron los sólidos con MTBE (aproximadamente 3 L). Se concentró el filtrado y se purificó el residuo sobre gel de sílice (hexano/EtOAc 7:1 a 3:1) para obtener un aceite que se solidificó lentamente a vacío. Se trituraron los sólidos utilizando un mortero y mano, se lavaron con hexano (aproximadamente 1000 mL) y se secaron para obtener el cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 531 mmol, 73,8 % de rendimiento) como un sólido blanco.

**Etapa I:** Se añadieron a acetonitrilo (50 mL) isotiocianato de sodio (0,1749 g, 2,158 mmol), piridina (0,3740 mL, 4,624 mmol), seguido por cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (0,5507 g, 1,850 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 30 minutos. Se añadió 5-(3-metilpiridin-2-iltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-amina (0,500 g, 1,541 mmol) y se agitó la reacción durante la noche a 60 °C. Se concentró la reacción a vacío y el residuo se sometió a reparto entre acetato de etilo y NaOH 1 N. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. Se secó el residuo sobre gel de sílice (acetato de etilo al 100 %). Por concentración de la principal fracción activa en UV con un R<sub>f</sub> de 0,5 se obtuvo (S)-N-(5-(3-metilpiridin-2-iltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,565 g, 1,030 mmol, 66,8 % de rendimiento) como un polvo/cristales casi blanco.

**Etapa J:** A una solución de (S)-N-(5-(3-metilpiridin-2-iltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,565 g, 1,03 mmol) en etanol (25 mL), se añadió una solución acuosa de HCl 6 N (2 mL). Se calentó la reacción a 80 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos, después se enfrió a 0 °C durante una hora. Se filtró la reacción, se lavó con etanol frío, hexano, y se secó para obtener hidrocloreto de (S)-1-(5-(5-(3-metilpiridin-2-iltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol (0,450 g, 0,891 mmol, 86,5 % de rendimiento) como cristales blancos. Espectro de masas (APCI) m/z = 469,1 (M+H-HCl).

#### Ejemplo 142

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



**Etapa A:** Se cargó un matraz con 2,4-dimetilpiridin-3-ol (9,0 g, 73,1 mmol) y se añadió DMF (80 mL). Se añadió hidruro de sodio (2,03 g, 80,4 mmol) y se agitó la reacción durante 15 minutos. Se añadió 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (16,7 g, 73,1 mmol) y se agitó la reacción durante 25 minutos. Se vertió la mezcla de reacción sobre 600 mL de NH<sub>4</sub>Cl saturado y 600 mL de agua y después se filtró, se lavó con agua y una pequeña cantidad de hexano, y se secó con alto vacío para proporcionar 5-bromo-3-(2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (20,5 g, 67,4 mmol, 92,2 % de rendimiento) como un sólido ocre claro.

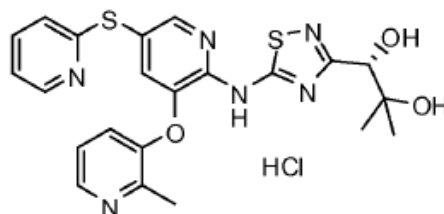
**Etapa B:** Se añadieron piridin-2(1H)-tionea (0,768 g, 6,90 mmol) y 5-bromo-3-(2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (2,00 g, 6,58 mmol) a DMF (12 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente hidruro de sodio al 95 % (0,174 g, 6,90 mmol) y se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó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

- 5 Etapa C: Se añadió ácido sulfúrico concentrado (8 mL) a 3-(2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (2,03 g, 6,07 mmol). Se agitó la reacción durante la noche, después se vertió sobre hielo (100 g), se enfrió en un baño de hielo y se basificó a pH 10 con NaOH al 50 %. Se extrajo la reacción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), y se concentró para obtener 3-(2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (2,02 g, 5,73 mmol, 94,4 % de rendimiento) como un sólido blanco.
- 10 Etapa D: A una solución de hidróxido de sodio 2 N (12,9 mL, 25,8 mmol) a 0 °C se añadió bromo (1,19 g, 7,45 mmol) en una porción. Se agitó la reacción durante 15 minutos, después se añadió una solución de 3-(2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (2,02 g, 5,73 mmol) en dioxano (30 mL). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una hora, a 80 °C durante una hora adicional, después durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico concentrado para ajustar la mezcla a aproximadamente pH 2. Se agitó la reacción durante 20 minutos hasta que se apagó la formación de CO<sub>2</sub> y la reacción fue homogénea. Se sometió la reacción a reparto entre NaOH 2 N y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, y se concentró para obtener 3-(2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (1,90 g, 4,92 mmol, 85,8 % de rendimiento).
- 15 Etapa E: A 1000 mL de agua desionizada se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (51,0 g, 734 mmol) y se agitó la reacción durante 5 minutos. Se añadió carbonato de sodio (38,1 g, 360 mmol) en 3 grandes porciones y se agitó la reacción durante 15 minutos. Se añadió THF (700 mL) a la reacción y se añadió (R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído (125 g, 734 mmol) en 1 porción en 800 mL de THF. Se agitó la reacción durante 4 horas y se vertió en un embudo de separación de 4 L y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo dos veces con MTBE (total aproximadamente 3000 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (700 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron a vacío para obtener la oxima de (S)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído (135 g, 99 %) como un aceite viscoso límpido.
- 20 Etapa F: A un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 2 L, se añadió oxima de (S)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído (135,1 g, 729,4 mmol) y 750 mL de DMF. Se puso la reacción en un baño de agua y se añadió en porciones 1-cloropirrolidina-2,5-diona (97,40 g, 729,4 mmol) durante 2 minutos. Se agitó la reacción en el baño de agua durante 3 horas, se diluyó después con 2 L de MTBE y se lavó con 1 L de agua. Se extrajo el agua con 500 mL de MTBE. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (5 x 800 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para obtener cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo adicional (158 g, 98 %) como un aceite viscoso verde.
- 25 Etapa G: A un matraz de 4 bocas, de 5 L, se añadió cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 719 mmol) en 2,5 L de THF. Se enfrió el material a 3 °C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (56,1 mL, 719 mmol) en porciones de 10 mL durante 10 minutos. Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (126 mL, 719 mmol) mediante un embudo de adición durante 12 minutos. Se agitó la reacción en el baño de hielo durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró la reacción y se lavaron los sólidos con MTBE (aproximadamente 3 L). Se concentró el filtrado y se purificó el residuo sobre gel de sílice (hexano/EtOAc 7:1 a 3:1) para obtener un aceite que se solidificó lentamente a vacío. Se trituraron los sólidos utilizando un mortero y mano, se lavaron con hexano (aproximadamente 1000 mL) y se secaron para obtener cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 531 mmol, 73,8 % de rendimiento) como un sólido blanco.
- 30 Etapa H: Se añadieron a acetonitrilo (50 mL) isotiocianato de sodio (0,1469 g, 1,813 mmol), piridina (0,3141 mL, 3,884 mmol), seguido por cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (0,4626 g, 1,554 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 30 minutos. Se añadió 3-(2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (0,500 g, 1,295 mmol) y se agitó la reacción durante la noche a 60 °C. Se concentró la reacción a vacío y el residuo se sometió a reparto entre acetato de etilo y NaOH 1 N. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (acetato de etilo al 100 %). Por concentración del principal componente en UV con un R<sub>f</sub> de 0,5 se obtuvo (S)-N-(3-(2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,360 g, 0,6561 mmol, 50,7 % de rendimiento) como un polvo amarillo claro.
- 35 Etapa I: A una solución de (S)-N-(3-(2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,360 g, 0,656 mmol) en etanol (25 mL) se añadió una solución acuosa de HCl 6 N (2 mL). Se calentó la reacción a 80 °C durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos, después se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente éter (25 mL) para iniciar la precipitación/cristalización. Se agitó la reacción 30 minutos, después se filtró. Se lavaron los sólidos con éter varias veces, después con hexano, y se secaron durante la noche a vacío a 50 °C para obtener hidrocloreuro de (S)-1-(5-(3-(2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol (0,205 g, 0,406 mmol, 61,9 % de rendimiento) como un polvo/cristales finos de color amarillo claro. Espectro de masas (APCI) m/z = 469,2 (M+H-HCl).
- 50
- 55



## Ejemplo 143

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



5 Etapa A: A 600 mL de DMF en un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 3000 mL, equipado con un mecanismo de agitación de hélice, bajo nitrógeno, se añadió 2-metilpiridin-3-ol (71,8 g, 658 mmol), y la reacción se enfrió a 2 °C. Se añadió hidruro de sodio al 60 % (26,3 g, 658 mmol) durante 30 minutos mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 10 °C. Se agitó la reacción mientras se calentaba a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió a la  
10 mantuvo la reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió piridin-2-tiol (73,1 g, 658 mmol) como un sólido en porciones a temperatura ambiente y se agitó la reacción durante 15 minutos para disolver el material. Se enfrió la reacción a 3 °C y se añadió de nuevo hidruro de sodio (26,3 g, 658 mmol) en porciones durante aproximadamente 35 minutos mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 10 °C. Se separó la reacción del baño de hielo y se calentó a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 12 horas. Se diluyó la reacción con 4 volúmenes (8 L) de salmuera y se agitó durante 30 minutos, momento en que se formó un sólido. Se separó el sólido por filtración y se extrajo el filtrado con MTBE (total 10 L). La fase de MTBE se concentró a vacío. El sólido se reunió con el material concentrado y se disolvió en acetato de etilo (3 L). El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. El sólido así formado se trituro hasta un polvo y se secó a vacío durante 4 horas. Se recogió el material en 30 mL de MTBE/10 g de producto y se agitó la reacción durante 30 minutos. Se filtró el sólido y se secó a vacío (2 horas). Se concentraron las aguas madres y se trituraron de nuevo con MTBE (la misma tasa de dilución). Se reunieron los sólidos y se secaron durante 3 horas a vacío para dar 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (181 g, 85 %)

25 Etapa B: A H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (90 mL) enfriado con un baño de hielo se añadió 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (43 g, 130 mmol) en porciones de tal modo que la temperatura interna no excedió de 50 °C pero no bajó de 25 °C. Una vez completada la adición, se agitó la mezcla en el baño de hielo hasta que la reacción empezó a enfriarse, momento en que se separó la reacción del baño de hielo y se calentó la mezcla a 50 °C. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se añadió lentamente a hielo-agua durante 3 minutos (aproximadamente 1400 mL de hielo al 30 % en agua). Se enfrió la mezcla además en un baño de hielo a 5 °C. Se neutralizó la mezcla a pH~10 con NaOH 4 M (aproximadamente 800 mL) de tal modo que la temperatura interna no excedió de 20 °C, momento en que se formó un sólido. Se agitó la mezcla durante 20 minutos, después se filtró y se lavó con MTBE (5 x 150 mL), hexano (5 x 100 mL), y se secó a vacío para obtener 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (43 g, 96 %).

35 Etapa C: A un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 2 L, se añadió hidróxido de sodio acuoso 2 M (343 mL, 686 mmol) y se enfrió la solución en un baño de hielo. Se añadió bromo (12 mL, 257 mmol) y se agitó la reacción durante 30 minutos mientras se separaba el baño de hielo. Se añadió 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (58 g, 171 mmol) como una suspensión en aproximadamente 600 mL de dioxano en 1 porción. Después de 30 minutos, se añadió HCl concentrado en porciones de 1 mL hasta aproximadamente pH 1. Se agitó la reacción durante 15 minutos y se añadió NaOH 4 N a la solución a aproximadamente pH 10. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 750 mL), se lavó con agua (2 x 250 mL) y salmuera (300 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se secó el material a vacío a 50 °C momento en que se formó un sólido rojo. Se trituró el sólido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (aproximadamente 40 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 5 g de material) y se filtró el sólido. Se lavó el sólido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secó a vacío a 50 °C. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el material sobre gel de sílice (MeOH al 3 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener un sólido rojo. Las dos recolecciones se reunieron para obtener 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (24 g, 45 %).

45 Etapa D: Se disolvió (R)-2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído (16 g, 101 mmol) [Burger, A. Synthesis 1989, (2) 93-97] en metanol:agua 1:1 (250 mL) y se añadieron hidrocloruro de hidroxilamina (7,0 g, 101 mmol), y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,4 g, 51 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separó el metanol parcialmente a vacío y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó, se filtró y se concentró para obtener la oxima de (S)-2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído (13 g, 75 mmol, 74 % de rendimiento) como un aceite ámbar.

50 Etapa E: Se disolvió oxima de (S)-2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído (13 g, 75,1 mmol) en DMF (200 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió 1-cloropirrolidina-2,5-diona (10,0 g, 75,1 mmol) y se agitó la reacción durante la noche mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente. La solución de color amarillo pálido se vertió sobre

agua (1,5 L) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 40 % en hexano) para obtener el cloruro de (R)-N-hidroxi-2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolano-4-carbimidoilo (12,4 g, 59,7 mmol, 79,6 % de rendimiento).

5 Etapa F: Se disolvió cloruro de (R)-N-hidroxi-2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolano-4-carbimidoilo (12,4 g, 59,7 mmol) en Et<sub>2</sub>O (200 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (4,6 mL, 59,7 mmol). Se añadió lentamente trietilamina (8,3 mL, 59,7 mmol) y se agitó la reacción en un baño de hielo durante 30 minutos. Se filtró la reacción y se concentró. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 100 %) para obtener el cloruro de (R)-2,2,5,5-tetrametil-N-(metilsulfonilo)-1,3-dioxolano-4-carbimidoilo (11,3 g, 39,55 mmol, 66,22 % de rendimiento) como un sólido blanco.

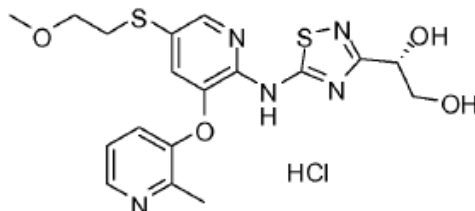
10 Etapa G: Se disolvió cloruro de (R)-2,2,5,5-tetrametil-N-(metilsulfonilo)-1,3-dioxolano-4-carbimidoilo (138 mg, 0,483 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (3 mL). Se añadieron NaNCS (39,2 mg, 0,483 mmol) y piridina (104 µL, 1,29 mmol), y se calentó la reacción a 45 °C durante 45 minutos. Se añadió 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (100 mg, 0,322 mmol), y se calentó la reacción a 65 °C durante la noche. Se sometió la reacción a reparto entre EtOAc y agua, se secó, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 80 % en hexano) para obtener (S)-N-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (145 mg, 0,277 mmol, 86,1 % de rendimiento).

15 Etapa H: Se disolvió (S)-N-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (145 mg, 0,2774 mmol) en EtOH (5 mL), y se añadió HCl 6 M (0,3 mL). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y después a 70 °C durante 2 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se sometió a reparto entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (metanol al 10 % en EtOAc) para obtener hidrocloreto de (S)-2-metil-1-(5-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)propano-1,2-diol (111,7 mg, 0,215 mmol, 77,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido después de la formación de sal HCl. Espectro de masas (APCI) m/z = 465,2 (M+H-HCl).

25

#### Ejemplo 144

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



30 Etapa A: A una solución de 2-metilpiridin-3-ol (11,8 g, 108 mmol) en DMF a 0 °C, se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite, 4,32 g, 108 mmol) en pequeñas porciones y se calentó la reacción a temperatura ambiente. Se añadió 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (24,6 g, 108 mmol) y se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la reacción sobre agua (1000 mL) y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para dar 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (15 g, 48 %).

35 Etapa B: A 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinonitrilo (15 g, 52 mmol) se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (30 mL) y se agitó la suspensión durante la noche, momento en que el material estaba completamente disuelto. Se vertió la reacción sobre agua a 0 °C en pequeñas porciones. Mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20 °C, se basificó la capa acuosa por la adición de NaOH pellets, hasta un pH de aproximadamente 5, momento en que se formó un sólido. Se filtró el sólido, y la capa acuosa remanente se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas, reunidas con el sólido, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para dar 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)picolinamida (11 g, 69 %).

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

45 Etapa D: A 1000 mL de agua desionizada se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (51,0 g, 734 mmol) y se agitó la

reacción durante 5 minutos. Se añadió carbonato de sodio (38,1 g, 360 mmol) en 3 grandes porciones y se agitó la reacción durante 15 minutos. Se añadió THF (700 mL) a la reacción y se añadió (R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído (125 g, 734 mmol) en 1 porción en 800 mL de THF. Se agitó la reacción durante 4 horas y se vertió en un embudo de separación de 4 L y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa dos veces con MTBE (total 3000 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (700 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para obtener la oxima de (S)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído (135 g, 99 %) como un aceite viscoso límpido.

Etapa E: A un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 2 L, se añadió oxima de (S)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehído (135,1 g, 729,4 mmol) y se disolvió en 750 mL de DMF. Se puso la reacción en un baño de agua y se añadió 1-cloropirrolidina-2,5-diona (97,40 g, 729,4 mmol) en porciones durante 2 minutos. Se agitó la reacción en el baño de agua durante 3 horas, después se diluyó con 2 L de MTBE y se lavó con 1 L de agua. Se extrajo la capa acuosa con 500 mL de MTBE. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (5 x 800 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para obtener cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo adicional (158 g, 98 %) como un aceite viscoso verde.

Etapa F: En un matraz de 4 bocas, de 5 L, se añadió cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 719 mmol) en 2,5 L de THF. Se enfrió el material a 3 °C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (56,1 mL, 719 mmol) en porciones de 10 mL durante 10 minutos. Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (126 mL, 719 mmol) mediante un embudo de adición durante 12 minutos. Se agitó la reacción en un baño de hielo durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró la reacción y se lavaron los sólidos con MTBE (3 L). Se concentró el filtrado y se purificó el residuo sobre gel de sílice (3 kg de sílice, hexano/EtOAc 7:1 a 3:1) para obtener un aceite que se solidificó lentamente a vacío. Se trituraron los sólidos utilizando un mortero y mano, se lavaron con hexano (aproximadamente 1000 mL) y se secaron para obtener cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 531 mmol, 73,8 % de rendimiento) como un sólido blanco.

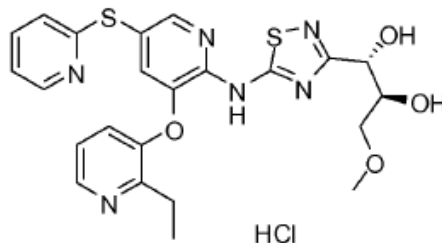
Etapa G: A 100 mL de acetonitrilo se añadieron tiosocianato de sodio (1,5 g, 20 mmol), piridina (3,5 g, 44 mmol), seguido por cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (5,2 g, 18 mmol) y se calentó la reacción a 60 °C durante 30 minutos. Se añadió 5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-amina (4,1 g, 15 mmol) y se calentó la reacción durante la noche a 60 °C. Se concentró la reacción a un cuarto de volumen y se sometió el residuo a reparto entre EtOAc y agua alcalinizada con NaOH 1 N. Las capas orgánicas reunidas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Se purificó el material sobre gel de sílice (EtOAc al 25 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener (S)-N-(5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (5,4 g, 73 %).

Etapa H: A una solución de (S)-N-(5-bromo-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (3,1 g, 6,14 mmol) en dioxano (30 mL) purgada continuamente con nitrógeno se añadieron Xanphos (0,177g, 0,303 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,14 g, 0,153 mmol), 3-mercaptopropanoato de metilo (0,73 g, 6,14 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,17 mL, 6,45 mmol) y se calentó la reacción durante la noche a 80 °C. Se concentró la reacción a vacío y el residuo se purificó sobre gel de sílice (MeOH al 5 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener (S)-3-(6-(3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-3-iltio)propanoato de metilo (2,3 g, 68 %).

Etapa I: Se disolvió (S)-3-(6-(3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-3-iltio)propanoato de metilo (2,0 g, 3,68 mmol) en THF (20 mL) y se hizo burbujear nitrógeno a través de la solución durante 5 minutos. Se añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio (1 M en THF, 11,0 mL, 11,0 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 minuto. Se añadió 1-bromo-2-metoxietano (0,518 mL, 5,52 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se sometió la reacción a reparto entre EtOAc y NH<sub>4</sub>Cl acuoso, se secó, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (100 % EtOAc) para obtener (S)-N-(5-(2-metoxietiltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (1,9 g, 3,68 mmol, 100 % de rendimiento).

Etapa J: Se disolvió (S)-N-(5-(2-metoxietiltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (1,9 g, 3,68 mmol) en EtOH (50 mL) y se añadió HCl 6 M (3 mL) y se calentó a 60 °C durante 1,5 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se sometió a reparto entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y bicarbonato de sodio acuoso saturado, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (metanol 0 a 10 % en EtOAc) para obtener hidrocioruro de (S)-1-(5-(2-metoxietiltio)-3-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol (1,13 g, 2,39 mmol, 65,0 % de rendimiento) como un sólido blanco después de la formación de sal HCl. Espectro de masas (APCI) m/z = 436,1 (M+H-HCl).

## Ejemplo 145

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

- 5 Etapa A: Se disolvió acetato de 2-bromopiridin-3-ilo (10 g, 46 mmol) en THF (80 mL) y se añadieron trietilamina (32 mL, 231 mmol), etiniltrimetilsilano (19,5 mL, 139 mmol), y CuI (0,44 g, 2,3 mmol). Se desgasificó la mezcla con argón durante 15 minutos. Se añadió PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1,6 g, 2,3 mmol) y se agitó la mezcla bajo argón a temperatura ambiente durante 18 horas. Se concentró la reacción a vacío, se disolvió en EtOAc al 25 % en hexano, se filtró y se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 25 %/hexano) para obtener acetato de 2-((trimetilsilil)etnil)piridin-3-ilo (9,7 g, 41 mmol).
- 10 Etapa B: Se añadió agua (25 mL), a una solución de acetato de 2-((trimetilsilil)etnil)piridin-3-ilo (9,5 g, 41 mmol) en THF (200 mL). Se enfrió la reacción a 0 °C y se añadió TBAF (1 M, 45 mL, 45 mmol). Se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua (100 mL) y se redujo el volumen a la mitad. Se extrajo el producto con éter (3 x 100 mL), se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se concentró la solución a vacío para obtener acetato de 2-etilpiridin-3-ilo (5,5 g, 34 mmol) como un aceite marrón claro.
- 15 Etapa C: A una solución de acetato de 2-etilpiridin-3-ilo (5,0 g, 31 mmol) en etanol (50 mL), se añadió PtO<sub>2</sub> (0,50 g, 2,2 mmol). Se desgasificó la mezcla con nitrógeno y se colocó bajo un balón de hidrógeno de doble capa. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtró la mezcla y se concentró a vacío para dar acetato de 2-etilpiridin-3-ilo (5,1 g, 31 mmol) que se utilizó sin purificación adicional.
- 20 Etapa D: A una solución de acetato de 2-etilpiridin-3-ilo (5,1 g, 31 mmol) en etanol (50 mL), se añadió LiOH 3 M (50 mL, 150 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la mezcla a sequedad y se purificó sobre gel de sílice (MeOH al 10 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener 2-etilpiridin-3-ol (2,5 g, 20 mmol).
- 25 Etapa E: Se disolvió 2-etilpiridin-3-ol (27,5 g, 223 mmol) en DMF (900 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió hidruro de sodio al 60 % (8,93 g, 223 mmol) en porciones y se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos. Se añadió 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (50,9 g, 223 mmol) en una porción y se agitó la reacción en un baño de hielo durante 1 hora. Se añadió piridin-2(1H)-tionea (24,8 g, 223 mmol), seguido por hidruro de sodio al 60 % (8,93 g, 223 mmol) y se agitó la reacción en un baño de hielo calentando lentamente a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la reacción a vacío hasta aproximadamente 300 mL y se vertió sobre 3 L de agua con agitación vigorosa. Se extrajo la mezcla con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener 3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (81 g, 242 mmol, 108 % de rendimiento) como un aceite oscuro.
- 30 Etapa F: Se enfrió 3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (80 g, 239 mmol) en un baño de hielo/acetona. Se enfrió ligeramente cloruro de hidrógeno 12 M (598 mL, 7177 mmol) en un baño de hielo/acetona y después se añadió lentamente al aceite en el matraz. Después de agitar durante 40 minutos se disolvió todo el material de partida y se retiró el baño y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se enfrió la reacción en un baño de hielo y se añadió lentamente NaOH 6 N (1200 mL) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20 °C hasta un pH final de aproximadamente 9. La mezcla acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener 3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (71 g, 201 mmol, 84 % de rendimiento) como una espuma de color verde oscuro.
- 35 Etapa G: Se disolvió 3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (71 g, 201 mmol) en MeOH (1 L). Se añadió 1-bromopirrolidina-2,5-diona (46,6 g, 262 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente hidróxido de sodio (41,9 g, 1048 mmol) disuelto en agua (200 mL) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se mantuvo a reflujo durante 8 horas y después se enfrió a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la reacción con 2,5 L de agua y 0,5 L de NH<sub>4</sub>Cl y se agitó durante 30 minutos. Se filtró el precipitado y se secó para obtener 3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (52,6 g, 162 mmol, 80,5 % de rendimiento) como un sólido ocre.
- 45 Etapa H: Se disolvió (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccinato de dietilo (82,99 mL, 485,0 mmol) en tolueno (400 mL) y se añadieron ciclohexanona (55,29 mL, 533,5 mmol) y resina de cambio iónico Amberlyst 15 (2,0 g) y se mantuvo la reacción a reflujo con trampa de dean stark durante 12 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se filtró y

se concentró. Se destiló el residuo a 0,5 mm Hg y se recogió la fracción de 125-140 °C para obtener (2R,3R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de dietilo (91,3 g, 66 % de rendimiento).

5 Etapa I: Se disolvió (2R,3R)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2,3-dicarboxilato de dietilo (91,3 g, 319 mmol) en THF (1,5 L) y se enfrió en baño de hielo. Se añadió lentamente LAH 2 M (120 mL, 239 mmol) y se agitó la reacción a 0 °C. Se cogieron pequeñas alícuotas y se analizaron por <sup>1</sup>H NMR para ver la finalización de la reacción. Se añadió lentamente sulfato de sodio decahidrato y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró la reacción a través de celita y se concentró para obtener el lote 1 (45,3 g). Se agitó la celita en EtOAc durante 30 min y se filtró de nuevo para obtener el lote 2 (9,8 g). Se agitó la celita de nuevo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH durante 30 min y se filtró otra vez para obtener el lote 3 (1,6 g). Se reunieron los tres lotes para obtener (2S,3S)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2,3-diildimetanol (56,7 g, 88 % de rendimiento).

10 Etapa J: Se disolvió (2S,3S)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2,3-diildimetanol (65 g, 321,4 mmol) en DMF (500 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente hidruro de sodio al 60 % (15,43 g, 385,7 mmol) y se agitó la reacción durante 30 minutos en un baño de hielo y después se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió yodometano (20,05 mL, 321,4 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se separó la mayor parte de la DMF en un evaporador rotatorio, y el residuo se sometió a reparto entre NH<sub>4</sub>Cl acuoso y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre 1 Kg de SiO<sub>2</sub> (EtOAc 20 a 40 % en hexano) para obtener ((2S,3S)-3-(metoximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)metanol (31,3 g, 144,7 mmol, 45,03 % de rendimiento) como un aceite.

20 Etapa K: Se añadió gota a gota una solución de metilsulfonilmetano (20,6 mL, 289 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (260 mL) a -60 °C, a una solución 2 M de dicloruro de oxalilo (15,2 mL, 174 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL). Se agitó la mezcla durante 20 minutos y después se añadió gota a gota una solución de ((2S,3S)-3-(metoximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)metanol (31,3 g, 145 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL). Se agitó la mezcla durante 10 minutos y después se añadió lentamente trietilamina (101 mL, 724 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añadió agua. Cuando la mezcla se puso límpida, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener (2R,3S)-3-(metoximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehido crudo (34,3 g, 96,2 % de rendimiento, 87 % puro) que se pasó a la siguiente reacción sin purificación adicional.

25 Etapa L: Se disolvió (2R,3S)-3-(metoximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehido crudo (31 g, 145 mmol) en metanol:agua 1:1 (600 mL), y se añadieron hidrocloreuro de hidroxilamina (10,1 g, 145 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,67 g, 72,3 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó el metanol a presión reducida y el material remanente se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener la oxima de 3-(metoximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehido (33,6 g, 147 mmol, 101 % de rendimiento) que se pasó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 Etapa M: Se disolvió oxima de 3-(metoximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbaldehido (33,2 g, 145 mmol) en DMF (600 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió 1-cloropirrolidina-2,5-diona (19,3 g, 145 mmol) y se dejó que la reacción se calentara lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La mayor parte de la DMF se separó a presión reducida y el material remanente se sometió a reparto entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener cloruro de (2R,3S)-N-hidroxi-3-(metoximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (35,6 g, 135 mmol, 93,2 % de rendimiento) que se pasó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 Etapa N: Se disolvió cloruro de (2R,3S)-N-hidroxi-3-(metoximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (35,6 g, 135,0 mmol) en Et<sub>2</sub>O (600 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (10,49 mL, 135,0 mmol), seguido por adición gota a gota de trietilamina (18,82 mL, 135,0 mmol). Se agitó la reacción durante 30 minutos y después se filtró y se concentró. Se purificó el residuo sobre 1 Kg de SiO<sub>2</sub> (EtOAc 1 a 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener cloruro de (2R,3S)-3-(metoximetil)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (22,6 g, 66,12 mmol, 48,98 % de rendimiento).

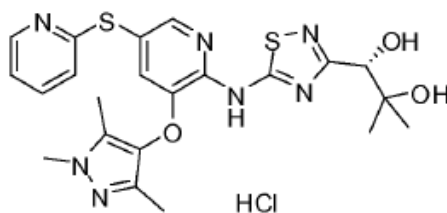
40 Etapa O: Se disolvió cloruro de (2R,3S)-3-(metoximetil)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (2,29 g, 6,70 mmol) en EtOAc (40 mL), y se añadieron NaNCS (0,544 g, 6,70 mmol) y piridina (1,44 mL, 17,9 mmol) y se calentó la reacción a 45 °C durante 45 minutos. Se añadió 3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina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

55 Etapa P: Se disolvió N-(3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-((2S,3S)-3-(metoximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (1,6 g, 2,70 mmol) en EtOH (30 mL) y se añadió HCl 4 N (1 mL) y se

calentó a 50 °C durante la noche. Se añadió HCl 4 N adicional (1 mL) y se calentó durante 4 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se sometió a reparto entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y bicarbonato de sodio acuoso saturado, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (metanol al 10 % en EtOAc) para obtener hidrocloreto de (1S,2S)-1-(5-(3-(2-etilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)-3-metoxipropano-1,2-diol (.957 g, 1,74 mmol, 64,6 % de rendimiento) como un sólido ocre después de la formación de sal HCl. Espectro de masas (APCI) m/z = 513,1 (M+H-HCl).

#### Ejemplo 146

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



10

Etapa A: Se cargó un matraz con hidróxido de potasio pulverizado (21,89 g, 390,2 mmol), ácido benzoico (47,65 g, 390,2 mmol), y se añadió DMF (500 mL). Se calentó la mezcla a 50 °C durante 1 hora. Se añadió 3-cloropentano-2,4-diona (52,5 g, 390,2 mmol) y se agitó la reacción a 50 °C durante la noche. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se diluyó en agua (1,5 L) y se extrajo con éter (3 x 500 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, NH<sub>4</sub>Cl saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para obtener benzoato de 2,4-dioxopentano-3-ilo (82,59 g, 96,12 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

15

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

20

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

25

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

30

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

35

Etapa F: Se cargó un matraz con 5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)picolinonitrilo (35,19 g, 88,1 mmol), y ácido sulfúrico (227,3 g, 2317 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (100 mL) muy lentamente a la reacción que se enfrió en un baño de hielo, y después se añadieron 150 g de hielo. Se añadió muy lentamente NaOH (al 40 %) hasta ajustar el pH a aproximadamente 12. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (750 mL x 2), y diclorometano (500 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para obtener 5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)picolinamida (27,69 g, 77,9 mmol, 89 % de rendimiento).

40

Etapa G: Se cargó un matraz con hidróxido de potasio (78,8 mL, 236 mmol), se añadió bromo (4,04 mL, 78,8 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)picolinamida (14 g, 39,4 mmol) en dioxano (280 mL) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (300 mL) y se extrajo la reacción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de

45

sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (acetato de etilo 50 a 100 % en hexano) para obtener 5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-amina (4,64 g, 14,18 mmol, 36 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

5 Etapa H: Se disolvió (R)-2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído (16 g, 101 mmol) [Burger, A. Synthesis 1989, (2) 93-97] en metanol:agua 1:1 (250 mL). Se añadieron hidrocloreto de hidroxilamina (7,0 g, 101 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,4 g, 51 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó parcialmente el metanol a vacío y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó, se filtró y se concentró para obtener la oxima de (S)-2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído (13 g, 75 mmol, 74 % de rendimiento) como un aceite ámbar.

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

15 Etapa J: Se disolvió cloruro de (R)-N-hidroxi-2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxolano-4-carbimidoilo (12,4 g, 59,7 mmol) en Et<sub>2</sub>O (200 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (4,6 mL, 59,7 mmol). Se añadió lentamente trietilamina (8,3 mL, 59,7 mmol) y se agitó la reacción en un baño de hielo durante 30 minutos. Se filtró la reacción y se concentró. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 100 %) para obtener cloruro de (R)-2,2,5,5-tetrametil-N-(metilsulfoniloxi)-1,3-dioxolano-4-carbimidoilo (11,3 g, 39,55 mmol, 66,22 % de rendimiento) como un sólido blanco.

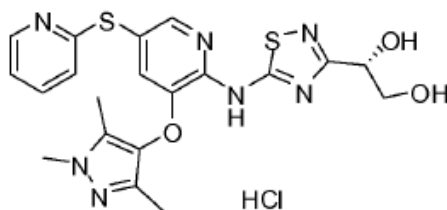
20 Etapa K: Se cargó un matraz con cloruro de (R)-2,2,5,5-tetrametil-N-(metilsulfoniloxi)-1,3-dioxolano-4-carbimidoilo (0,371 g, 1,30 mmol), tiocianato de sodio (0,0929 g, 1,15 mmol), piridina (0,278 mL, 3,44 mmol), y acetonitrilo (25 mL) y se calentó la reacción a 40 °C durante 30 minutos. Se añadió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

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

30 Espectro de masas (APCI) m/z = 500,1 (M+H-HCl).

#### Ejemplo 147

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



40 Etapa A: Se cargó un matraz con hidróxido de potasio pulverizado (21,89 g, 390,2 mmol), ácido benzoico (47,65 g, 390,2 mmol), y DMF (500 mL). Se calentó la mezcla a 50 °C durante 1 hora. Se añadió 3-cloropentano-2,4-diona (52,5 g, 390,2 mmol) y se agitó la reacción a 50 °C durante la noche. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se diluyó en agua (1,5 L) y se extrajo con éter (3 x 500 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, NH<sub>4</sub>Cl saturado y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para obtener benzoato de 2,4-dioxopentan-3-ilo (82,59 g, 96,12 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

45 Etapa B: Se cargó un matraz con benzoato de 2,4-dioxopentan-3-ilo (82,59 g, 375,0 mmol) y se añadió etanol (1,5 L). Se añadió a esta solución metilhidrazina (39,90 mL, 750,1 mmol) en etanol (150 mL). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a vacío para obtener benzoato de 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo (80 g, 92,6 %

de rendimiento).

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

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

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

**Etapa F:** Se cargó un matraz con 5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)picolinonitrilo (35,19 g, 88,1 mmol), y ácido sulfúrico (227,3 g, 2317 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió lentamente agua (100 mL) a la reacción que se enfrió en un baño de hielo y después se añadió hielo (150 g). Se añadió lentamente NaOH al 40 % hasta que el pH fue aproximadamente 12. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (750 mL x 2), y diclorometano (500 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para obtener 5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)picolinamida (27,69 g, 77,9 mmol, 89 % de rendimiento).

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

**Etapa H:** A 1000 mL de agua desionizada se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (51,0 g, 734 mmol) y se agitó la reacción durante 5 minutos. Se añadió carbonato de sodio (38,1 g, 360 mmol) en 3 grandes porciones y se agitó la reacción durante 15 minutos. Se añadió THF (700 mL), seguido por (R)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído (125 g, 734 mmol) en 800 mL de THF. Se agitó la reacción durante 4 horas, después se vertió en un embudo de separación de 4 L. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo dos veces con MTBE (total aproximadamente 3000 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (700 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para obtener la oxima de (S)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído (135 g, 99 %) como un aceite viscoso límpido.

**Etapa I:** A un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 2 L, se añadió oxima de (S)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído (135,1 g, 729,4 mmol) y se disolvió en 750 mL de DMF. Se puso la reacción en un baño de agua y se añadió 1-cloropirrolidina-2,5-diona (97,40 g, 729,4 mmol) en porciones durante 2 minutos. Se agitó la reacción en el baño de agua durante 3 horas. Se diluyó la reacción con 2 L de MTBE y se lavó con 1 L de agua. Se extrajo el agua con 500 mL de MTBE. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (5 x 800 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para obtener cloruro (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo adicional (158 g, 98 %) como un aceite viscoso verde.

**Etapa J:** A un matraz de 4 bocas, de 5 L, se añadió cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 719 mmol) en 2,5 L de THF. Se enfrió la mezcla a 3 °C, y se añadió cloruro de metanosulfonilo (56,1 mL, 719 mmol) en porciones durante 10 minutos. Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (126 mL, 719 mmol) mediante un embudo de adición durante 12 minutos. Se agitó la reacción en el baño de hielo durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró la reacción y los sólidos se lavaron con MTBE (aproximadamente 3 L). Se concentró el filtrado y se purificó el residuo por cromatografía (3 kg de sílice, Hex/EtOAc 7:1 a 3:1) para obtener un aceite que se solidificó lentamente a vacío. Se trituraron los sólidos utilizando un mortero y mano, se lavó con hexano (aproximadamente 1000 mL) y se secaron para obtener cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 531 mmol, 73,8 % de rendimiento) como un sólido blanco.

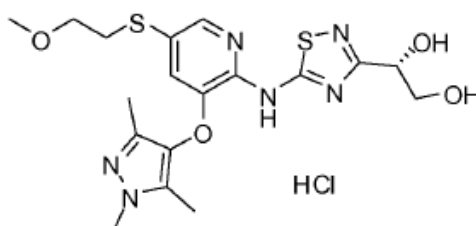


**Etapa K:** Se cargó un matraz con cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (2,32 g, 7,79 mmol), tiocianato de sodio (0,557 g, 6,87 mmol), piridina (1,67 mL, 20,6 mmol), y acetonitrilo (100 mL). Se calentó la reacción a 40 °C durante 30 minutos, después se añadió 5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)piridin-2-amina (1,5 g, 4,58 mmol) y se calentó la reacción a 70 °C durante la noche. Se añadió agua y se extrajo la reacción con acetato de etilo y diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (acetato de etilo 50-100 % en hexano) para obtener (S)-N-(5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (1,38 g, 2,50 mmol, 54,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

**Etapa L:** Se cargó un matraz con (S)-N-(5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (1,38 g, 2,50 mmol), etanol (50 mL), y HCl 3 M (1,67 mL, 5,00 mmol) y se calentó a 75 °C durante 1 hora. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, y se añadió lentamente bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (acetato de etilo 50 a 100 % en hexano seguido por metanol al 5 % en acetato de etilo). Se disolvió el producto en metanol al 10 % en diclorometano y se añadieron 5 mL de HCl 2 M en éter. Se concentró la solución y se secó en una estufa a vacío para obtener hidrocloreto de (S)-1-(5-(5-(piridin-2-iltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol (0,958 g, 1,65 mmol, 65,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. Espectro de masas (APCI) m/z = 472,1 (M+H-HCl).

### Ejemplo 148

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



**Etapa A:** Se cargó un matraz con hidróxido de potasio pulverizado (21,89 g, 390,2 mmol), ácido benzoico (47,65 g, 390,2 mmol), y se añadió DMF (500 mL). Se calentó la mezcla a 50 °C durante 1 hora. Se añadió 3-cloropentano-2,4-diona (52,5 g, 390,2 mmol) y se agitó la reacción a 50 °C durante la noche. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se diluyó en agua (1,5 L) y se extrajo con éter (3 x 500 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, NH<sub>4</sub>Cl saturado y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para obtener benzoato de 2,4-dioxopentan-3-ilo (82,59 g, 96,12 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

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

**Etapa C:** Se cargó un matraz con benzoato de 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo (80 g, 347 mmol), y 500 mL de etanol. Se añadió a la mezcla anterior NaOH 3 M (174 mL, 521 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separó el etanol a vacío y la capa acuosa se extrajo con diclorometano, acetato de etilo y diclorometano: alcohol isopropílico (4:1). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para obtener 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ol (34 g, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco.

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

**Etapa E:** Se cargó un matraz con 5-bromo-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo)picolinonitrilo (7,0 g, 23 mmol) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (56 g, 570 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se enfrió la reacción en un baño de hielo y se añadió cuidadosamente agua (100 mL). Se añadió lentamente solución de NaOH al 40 % hasta que el pH fue aproximadamente 12. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y diclorometano, y las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para obtener 5-bromo-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-

4-iloxi)picolinamida (7,4 g, 23 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro.

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

Etapa G: A 1000 mL de agua desionizada se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (51,0 g, 734 mmol) y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se añadió carbonato de sodio (38,1 g, 360 mmol) en 3 grandes porciones y se agitó la reacción durante 15 minutos. Se añadió THF (700 mL), seguido por (R)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído (125 g, 734 mmol) en 800 mL de THF. Se agitó la reacción durante 4 horas. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo dos veces con MTBE (total aproximadamente 3000 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (700 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron a vacío para obtener la oxima de (S)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído (135 g, 99 %) como un aceite viscoso límpido.

Etapa H: A un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 2 L, se añadió oxima de (S)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbaldehído (135,1 g, 729,4 mmol) y 750 mL de DMF. Se puso la reacción en un baño de agua y se añadió 1-cloropirrolidina-2,5-diona (97,40 g, 729,4 mmol) en porciones durante 2 minutos. Se agitó la reacción en el baño de agua durante 3 horas, después se diluyó con 2 L de MTBE y se lavó con 1 L de agua. Se extrajo la capa acuosa con 500 mL de MTBE. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (5 x 800 mL) y salmuera (300 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para obtener cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo adicional (158g, 98 %) como un aceite viscoso verde.

Etapa I: A un matraz de 4 bocas, de 5 L, se añadió cloruro de (R)-N-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 719 mmol) en 2,5 L de THF. Se enfrió la mezcla a 3 °C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (56,1 mL, 719 mmol) en porciones de 10 mL durante 10 minutos. Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (126 mL, 719 mmol) mediante un embudo de adición durante 12 minutos. Se agitó la reacción en un baño de hielo durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró la reacción y se lavaron los sólidos con MTBE (aproximadamente 3 L). Se concentró el filtrado y se purificó el residuo por cromatografía (3 kg de sílice, hexano/EtOAc 7:1 a 3:1) para obtener un aceite que se solidificó lentamente a vacío. Se trituraron los sólidos utilizando un mortero y mano, se lavaron con hexano (aproximadamente 1000 mL) y se secaron para obtener cloruro de (R)-N-(metilsulfonilo)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-2-carbimidoilo (158 g, 531 mmol, 73,8 % de rendimiento) como un sólido blanco.

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

Etapa K: Se cargó un tubo sellado, con (S)-N-(5-bromo-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,550 g, 1,055 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,06065 g, 0,1055 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,5821 g, 2,742 mmol), Xantphos (0,1221 g, 0,2110 mmol), y tolueno desgasificado (5 mL). Se hizo burbujear nitrógeno a través de la solución durante 5 minutos. Se añadió 3-mercaptopropanoato de metilo (0,1752 mL, 1,582 mmol) y se calentó la reacción a 100 °C durante la noche. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo la reacción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (acetato de etilo 50 a 100 % en hexano) para obtener (S)-3-(6-(3-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-3-iltio)propanoato de metilo (0,276 g, 0,4923 mmol, 46,67 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

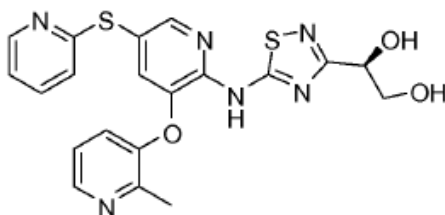
Etapa L: A una solución de (S)-3-(6-(3-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-3-iltio)propanoato de metilo (0,420 g, 0,749 mmol) en THF (10 mL) se añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio (2,36 mL, 2,36 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadieron 1-bromo-2-metoxietano (0,132 g, 0,899 mmol) (como una solución en 2 mL de THF) y DMF (1 mL) y se agitó la reacción durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se sofocó la solución con agua, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 100 %) para obtener (S)-N-(5-(2-metoxietil)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,200 g, 50,1 % de rendimiento).

Etapa M: Se cargó un matraz con (S)-N-(5-(2-metoxietil)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-il)-3-(1,4-

dioxaespiro[4.5]decan-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (0,200 g, 0,375 mmol), HCl 3 M (0,751 mL, 0,751 mmol), y etanol (5 mL). Se calentó la reacción a 80 °C durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente. Se concentró la reacción a vacío y se purificó utilizando cromatografía en fase inversa (acetonitrilo de 5 a 95 % en agua) para obtener hidrocloreto de (S)-1-(5-(5-(2-metoxietiltio)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-iloxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol (0,165 g, 0,298 mmol, 79,4 % de rendimiento) como un sólido blanco después de la formación de sal HCl. Espectro de masas (APCI) m/z = 453,1 (M+H-HCl).

### Ejemplo 149

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



10 Etapa A: A una solución de (S)-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanona (10,5 g, 72,8 mmol) en 150 mL de THF: 60 mL de agua, se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (5,06 g, 72,8 mmol), y se agitó la reacción durante 20 minutos. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,78 g, 35,7 mmol) y se agitó la reacción durante la noche. Se extrajo la reacción con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener la oxima de (R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído (10,3 g, 71,0 mmol, 97,4 % de rendimiento).

15 Etapa B: A una solución de oxima de (R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído (10,3 g, 71,0 mmol) en 40 mL de DMF se añadió 1-cloropirrolidina-2,5-diona (10,4 g, 78,1 mmol) y se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción sobre éter (1400 mL) y agua (500 mL). La capa de éter se extrajo con agua (5 x 500 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener el cloruro de (S)-N-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carbimidoilo (10,0 g, 55,7 mmol, 78,5 % de rendimiento) como un sólido blanco.

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

30 Etapa D: A 600 mL de DMF en un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 3000 mL, equipado con un mecanismo de agitación de hélice, bajo nitrógeno, se añadió 2-metilpiridin-3-ol (71,8 g, 658 mmol) y se enfrió la mezcla a 2 °C. Se añadió hidruro de sodio al 60 % (26,3 g, 658 mmol) durante 30 minutos mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 10 °C. Se agitó la reacción mientras se calentaba a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió 5-bromo-3-nitropicolonitrilo (150 g, 658 mmol) a una solución de 400 mL de DMF en dos porciones y se mantuvo la reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió piridin-2-tiol (73,1 g, 658 mmol) como un sólido en porciones y se agitó la reacción durante 15 minutos para disolver el material, después se enfrió a 3 °C. Se añadió hidruro de sodio (26,3 g, 658 mmol) en porciones durante 35 minutos mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 10 °C. Se retiró la reacción del baño de hielo y se calentó a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 12 horas. Se diluyó la reacción con 4 volúmenes (8 L) de salmuera y se agitó durante 30 minutos, momento en que se formó un sólido. Se separó el sólido por filtración y se extrajo el filtrado con MTBE (10 L total). La fase de MTBE se concentró a vacío. Se juntó el sólido con el material concentrado y se disolvió en acetato de etilo (3 L). Se lavó la capa orgánica con salmuera (4 x 1L), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. El sólido así formado se trituró hasta un polvo y se secó a vacío durante 4 horas. Se recogió el polvo en 30 mL de MTBE/10 g de producto y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se filtró el sólido y se secó a vacío (2 horas). Se concentraron las aguas madres y se trituraron con MTBE (la misma tasa de dilución). Se reunieron los sólidos y se secaron durante 3 horas a vacío para dar 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (181 g, 85 %).

45 Etapa E: A H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (90 mL) enfriado con un baño de hielo se añadió 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (43 g, 130 mmol) en porciones, de tal modo que la temperatura interna no excedió de 50 °C pero no bajó de 25 °C. Una vez completada la adición, se agitó la mezcla en el baño de hielo hasta que la reacción empezó a enfriarse, momento en que se retiró la reacción del baño de hielo y se calentó la mezcla a 50 °C. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se añadió la mezcla lentamente a hielo-agua durante 3 minutos (aproximadamente 1400 mL de hielo al 30 % en agua). Se enfrió la mezcla después en un baño de hielo a 5 °C. Se neutralizó la mezcla hasta aproximadamente pH 10 con NaOH 4 M (aproximadamente 800 mL) mientras se mantenía la temperatura interna por

debajo de 20 °C, momento en que se formó un sólido. Se agitó la mezcla durante 20 minutos. Se filtró la mezcla y se lavó con MTBE (5 x 150 mL), hexano (5 x 100 mL), y se secó a vacío para obtener 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (43 g, 96 %).

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

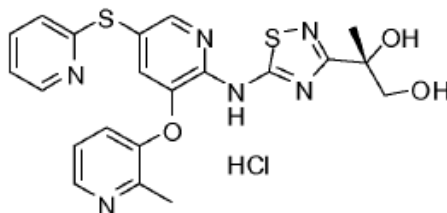
10 Etapa G: Se cargó un matraz con cloruro de (S)-2,2-dimetil-N-(metilsulfoniloxi)-1,3-dioxolano-4-carbimidoilo (4,5 g, 18 mmol), tiocianato de sodio (1,3 g, 15 mmol), piridina (3,8 mL, 46 mmol), y acetato de etilo (200 mL). Se agitó la reacción y se calentó a 40 °C durante 45 minutos. Se añadió 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina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

15 Etapa H: Se cargó un matraz con (R)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-N-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (3,8 g, 7,683 mmol) y se añadió etanol (40 mL). Se añadió HCl 3 M (5,122 mL, 15,37 mmol), y se calentó la reacción a 70 °C durante 1 hora, después se enfrió a temperatura ambiente. Se separó el etanol a vacío y se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La mayor parte de producto salió de la capa acuosa y se recogió por filtración. Los sólidos y el residuo de la capa orgánica se purificaron sobre gel de sílice (metanol al 10-15 % en acetato de etilo) para obtener (R)-1-(5-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)etano-1,2-diol (2,877 g, 6,330 mmol, 82,38 % de rendimiento) como un sólido amarillo. Espectro de masas (APCI) m/z = 455,1 (M+H).

25

### Ejemplo 150

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



30 Etapa A: A 600 mL de DMF en un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 3000 mL, equipado con un mecanismo de agitación de hélice, bajo nitrógeno, se añadió 2-metilpiridin-3-ol (71,8 g, 658 mmol) y se enfrió la reacción a 2 °C. Se añadió hidruro de sodio (al 60 %; 26,3 g, 658 mmol) a lo largo de un período de 30 minutos a una velocidad tal que la temperatura interna no excedió de 10 °C. Se agitó la reacción mientras se calentaba a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (150 g, 658 mmol) en una solución de 400 mL de DMF en dos porciones y se mantuvo la reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió a la reacción a temperatura ambiente piridin-2-tiol (73,1 g, 658 mmol) como un sólido en porciones y se agitó la reacción durante 15 minutos para disolver el material. Se enfrió la reacción a 3 °C y se añadió hidruro de sodio (26,3 g, 658 mmol) en porciones durante 35 minutos a una velocidad tal que la temperatura interna no estuvo por encima de 10 °C. Se retiró la reacción del baño de hielo y se calentó a temperatura ambiente con agitación durante 12 horas. Se diluyó la reacción con 4 volúmenes (8 L) de salmuera y se agitó durante 30 minutos, momento en que se formó un sólido. Se separó por filtración el sólido y se extrajo el filtrado con MTBE (10 L total). La fase de MTBE se concentró a vacío. Se juntó el sólido con el material concentrado y se disolvió en acetato de etilo (3 L). Se lavó el EtOAc con salmuera (4 x 1 L), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. El sólido así formado se trituro hasta un polvo y se secó a vacío durante 4 horas. Se recogió el polvo en 30 mL de MTBE/10 g de producto y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se filtró el sólido y se secó a vacío (2 horas). Las aguas madres se concentraron y trituraron con MTBE (la misma tasa de dilución). Se reunieron los sólidos y se secaron durante 3 horas a vacío para dar 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (181 g, 85 %).

45 Etapa B: A H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (90 mL) enfriado con un baño de hielo se añadió 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (43 g, 130 mmol) en porciones, de tal modo que la temperatura interna no excedió de 50 °C pero no bajó de 25 °C. Una vez completada la adición, se agitó la mezcla en el baño de hielo hasta que la reacción empezó a enfriarse, momento en que se separó la reacción del baño de hielo y se calentó la mezcla a 50 °C. Se enfrió la reacción

a temperatura ambiente y después se añadió lentamente a hielo-agua durante 3 minutos (aproximadamente 1400 mL de hielo al 30 % en agua). Se enfrió la mezcla adicionalmente en un baño de hielo a 5 °C y se neutralizó hasta pH aproximadamente 10 con NaOH 4 M (aproximadamente 800 mL) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 20 °C, momento en que se formó un sólido. Se agitó la mezcla durante 20 minutos, después se filtró y se lavó con MTBE (5 x 150 mL) y hexano (5 x 100 mL), y se secó a vacío para obtener 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (43 g, 96 %).

**Etapa C:** A un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 2 L, se añadió hidróxido de sodio acuoso 2 M (343 mL, 686 mmol) y se enfrió la solución en un baño de hielo. Se añadió bromo (12 mL, 257 mmol) y se agitó la reacción durante 30 minutos mientras se separaba el baño de hielo. Se añadió 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (58 g, 171 mmol) como una suspensión en aproximadamente 600 mL de dioxano en 1 porción. Después de 30 minutos, se añadió HCl concentrado en porciones de 1 mL para ajustar la mezcla a aproximadamente pH 1. Se agitó la reacción durante 15 minutos y se añadió NaOH 4 N a la solución hasta aproximadamente pH 10. Se extrajo la mezcla acuosa con EtOAc (3 x 750 mL), se lavó con agua (2 x 250 mL) y salmuera (300 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se secó el material a vacío a 50 °C, momento en que se formó un sólido rojo. Se trituró el sólido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (aproximadamente 40 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/5 g de material) y se filtró el sólido. Se lavó el sólido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secó a vacío a 50 °C. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el material sobre gel de sílice (MeOH al 3 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener un sólido rojo. Se reunieron las dos recolecciones para obtener 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (24 g, 45 %).

**Etapa D:** Se disolvió hidrocloreuro de O,N-dimetilhidroxilamina (74,6 g, 765 mmol) en THF (1 L) y se añadió piridina (123 mL, 1531 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió lentamente cloruro de metacrililo (37,4 mL, 383 mmol) y se agitó durante la noche. Se filtraron los sólidos y se concentraron. Se sometió a reparto el residuo entre agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener N-metoxi-N-metilmetacrilamida (56,5 g, 335 mmol, 87,5 % de rendimiento).

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

**Etapa F:** Se disolvió (R)-2,3-dihidroxi-N-metoxi-N,2-dimetilpropanamida (32 g, 196 mmol) en 2,2-dimetoxipropano (241 mL, 1961 mmol) y se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico hidrato (3,73 g, 19,6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se sometió la reacción a reparto entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener (R)-N-metoxi-N,2,2,4-tetrametil-1,3-dioxolano-4-carboxamida (22,9 g, 113 mmol, 57,5 % de rendimiento).

**Etapa G:** Se disolvió (R)-N-metoxi-N,2,2,4-tetrametil-1,3-dioxolano-4-carboxamida (22,9 g, 113 mmol) en THF (500 mL) y se enfrió a -78 °C. Se añadió lentamente LAH 1 M (124 mL, 124 mmol) mediante un embudo de adición durante aproximadamente 30 minutos. Se agitó la reacción durante otros 30 minutos, se añadió NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (125 mL) y se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente. Después de filtración, se lavó varias veces la mezcla en suspensión con EtOAc, y se concentró para obtener (R)-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído crudo (10 g, 69,4 mmol, 61,6 % de rendimiento) que se pasó a la siguiente reacción sin purificación adicional.

**Etapa H:** Se disolvió (R)-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído (6,9 g, 48 mmol) en metanol agua 1:1 (100 mL), y se añadieron hidrocloreuro de hidroxilamina (3,3 g, 48 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,5 g, 24 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se separó el metanol a vacío y el material remanente se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener la oxima de (S)-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído (5,7 g, 36 mmol, 75 % de rendimiento).

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

**Etapa J:** Se disolvió cloruro de (R)-N-hidroxi-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano-4-carbimidoilo (6,4 g, 33,1 mmol) en Et<sub>2</sub>O (150 mL) y se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,21 mL, 28,4 mmol). Se añadió trietilamina (3,96 mL, 28,4 mmol) gota a gota y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtraron los sólidos resultantes y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 100 %) para obtener cloruro de (R)-2,2,4-trimetil-N-

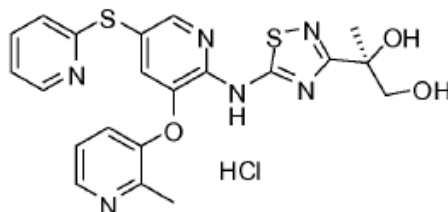
(metilsulfonilo)-1,3-dioxolano-4-carbimidoilo (5,8 g, 21,3 mmol, 64,6 % de rendimiento) como un aceite ámbar.

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

10 Etapa L: Se disolvió (S)-N-(3-(2-metilpiridin-3-ilo)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (55 mg, 0,108 mmol) en EtOH (3 mL). Se añadió HCl 1 M (0,3 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió HCl 1 M adicional (0,3 mL) y se agitó la mezcla durante la noche. Se sometió a reparto la mezcla entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (metanol al 15 % en EtOAc) para obtener hidrocloruro de (S)-2-(5-(3-(2-metilpiridin-3-ilo)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)propano-1,2-diol (34,9 mg, 0,0691 mmol, 63,9 % de rendimiento) como un sólido blanco después de la formación de sal HCl. Espectro de masas (APCI) m/z = 451,1 (M+H-H<sub>2</sub>O-HCl) (100) y 469,1 (M+H-HCl) (30).

### Ejemplo 151

Hidrocloruro de (R)-2-(5-(3-(2-metilpiridin-3-ilo)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)propano-1,2-diol



20 Etapa A: A 600 mL de DMF en un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 3000 mL, equipado con un mecanismo de agitación de hélice, bajo nitrógeno, se añadió 2-metilpiridin-3-ol (71,8 g, 658 mmol) y se enfrió la reacción a 2 °C. Se añadió hidruro de sodio (al 60 %; 26,3 g, 658 mmol) durante un periodo de 30 minutos a una velocidad tal que la temperatura interna no excedió de 10 °C. Se agitó la reacción mientras se calentaba a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (150 g, 658 mmol) en una solución de 400 mL de DMF en dos porciones y se mantuvo la reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió a la reacción a temperatura ambiente piridin-2-tiol (73,1 g, 658 mmol) como un sólido en porciones y se agitó la reacción durante 15 minutos para disolver el material. Se enfrió la reacción a 3 °C y se añadió de nuevo hidruro de sodio (26,3 g, 658 mmol) en porciones durante 35 minutos de tal modo que la temperatura interna no estuvo por encima de 10 °C. Se retiró la reacción del baño de hielo y se calentó a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 12 horas. Se diluyó la reacción con 4 volúmenes (8 L) de salmuera y se agitó durante 30 minutos, momento en que se formó un sólido. Se separó el sólido por filtración y se extrajo el filtrado con MTBE (total 10 L). La fase de MTBE se concentró a vacío. Se juntó el sólido con el material concentrado y se disolvió en acetato de etilo (3 L). Se lavó el EtOAc con salmuera (4 x 1L), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. El sólido que se forma se trituró hasta un polvo y se secó a vacío durante 4 horas. Se recogió el material en 30 mL de MTBE/10 g de producto y se agitó la reacción durante 30 minutos. Se filtró el sólido y se secó a vacío (2 horas). Las aguas madres se concentraron y se trituraron con MTBE (la misma tasa de dilución). Se reunieron los sólidos y se secaron durante 3 horas a vacío para dar 3-(2-metilpiridin-3-ilo)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (181 g, 85 %).

40 Etapa B: A H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (90 mL) enfriado con un baño de hielo se añadió 3-(2-metilpiridin-3-ilo)-5-(piridin-2-iltio)picolinonitrilo (43 g, 130 mmol) en porciones de tal modo que la temperatura interna no excedió de 50 °C pero no bajó de 25 °C. Una vez completada la adición, se agitó la mezcla en el baño de hielo hasta que la reacción empezó a enfriarse, momento en que se separó la reacción del baño de hielo y se calentó la mezcla a 50 °C. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se añadió a hielo-agua lentamente durante 3 minutos (aproximadamente 1400 mL de hielo al 30 % en agua). Se enfrió la mezcla adicionalmente en un baño de hielo a 5 °C y se neutralizó a aproximadamente pH 10 con NaOH 4 M (aproximadamente 800 mL) a una velocidad tal que la temperatura interna no excedió de 20 °C, momento en que se formó un sólido. Se agitó la mezcla durante 20 minutos, después se filtró y se lavó con MTBE (5 x150 mL), hexano (5 x 100 mL), y se secó a vacío para obtener 3-(2-metilpiridin-3-ilo)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (43 g, 96 %).

Etapa C: A un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 2 L, se añadió hidróxido de sodio acuoso 2 M (343 mL, 686 mmol) y se enfrió la solución en un baño de hielo. Se añadió bromo (12 mL, 257 mmol) y se agitó la reacción durante 30

- minutos mientras se separaba el baño de hielo. Se añadió 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)picolinamida (58 g, 171 mmol) como una suspensión en aproximadamente 600 mL de dioxano en 1 porción. Después de 30 minutos, se añadió HCl concentrado en porciones de 1 mL para ajustar la mezcla a aproximadamente pH 1. Se agitó la reacción durante 15 minutos y se añadió NaOH 4 N a la solución hasta pH ~ 10. Se extrajo la mezcla acuosa con EtOAc (3 x 750 mL), se lavó con agua (2 x 250 mL) y salmuera (300 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se secó el material a vacío a 50 °C momento en que se formó un sólido rojo. Se trituró el sólido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (aproximadamente 40 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/5 g de material) y se filtró el sólido. Se lavó el sólido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secó a vacío a 50 °C. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el material sobre gel de sílice (MeOH al 3 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener un sólido rojo. Se reunieron las dos recolecciones para obtener 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (24 g, 45 %).
- 5 Etapa D: Se disolvió hidrocloreto de O,N-dimetilhidroxilamina (74,6 g, 765 mmol) en THF (1 L) y se añadió piridina (123 mL, 1531 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió lentamente cloruro de metacrilato (37,4 mL, 383 mmol) y se agitó durante la noche. Se filtraron los sólidos y se concentraron. Se sometió el residuo a reparto entre agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener N-metoxi-N-metilmetacrilamida (56,5 g, 335 mmol, 87,5 % de rendimiento).
- 10 Etapa E: Un matraz de fondo redondo se cargó con <sup>t</sup>BuOH (850 mL), agua (850 mL), Ad-Mix-□ (230 g, 166 mmol) y metanosulfonamida (15,8 g, 166 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que ambas fases estuvieron límpidas (aproximadamente 5 minutos) y después se enfrió a 0 °C, tras lo cual precipitaron sales de color naranja. Se añadió N-metoxi-N-metilmetacrilamida (21,5 g, 166 mmol) y la suspensión heterogénea se agitó vigorosamente a 0 °C durante 2 horas y se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se sofocó la reacción por la adición lenta en porciones de bisulfito de sodio (223 g) y se agitó durante 1 hora. Se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc (3 x 300 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener (S)-2,3-dihidroxi-N-metoxi-N,2-dimetilpropanamida (32 g, 196 mmol, 118 % de rendimiento) como un aceite amarillo.
- 15 Etapa F: Se disolvió (S)-2,3-dihidroxi-N-metoxi-N,2-dimetilpropanamida (32 g, 196 mmol) en 2,2-dimetoxipropano (241 mL, 1961 mmol), se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico hidrato (3,73 g, 19,6 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se sometió la reacción a reparto entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y bicarbonato de sodio acuoso saturado, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo sobre un tampón de sílice (1,5 L, eluyendo con EtOAc al 25 % en hexano) para obtener (S)-N-metoxi-N,2,2,4-tetrametil-1,3-dioxolano-4-carboxamida (23,1 g, 114 mmol, 58,0 % de rendimiento).
- 20 Etapa G: Se disolvió (S)-N-metoxi-N,2,2,4-tetrametil-1,3-dioxolano-4-carboxamida (23,1 g, 114 mmol) en THF (600 mL) y se enfrió a -78 °C. Se añadió lentamente DIBAL-H (1 M en tolueno, 125 mL, 125 mmol) mediante un embudo de adición durante aproximadamente 15 minutos. Se agitó la reacción durante 30 minutos adicionales a -78 °C y después se sofocó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. La mezcla se sometió a reparto entre EtOAc y agua. Se filtraron las dos capas a través de un tampón de sílice y se separaron. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener (S)-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído (16,4 g, 114 mmol, 100 % de rendimiento).
- 30 Etapa H: Se disolvió (S)-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído (5,8 g, 40 mmol) en metanol:agua 1:1 (100 mL) y se añadieron hidrocloreto de hidroxilamina (2,8 g, 40 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,1 g, 20 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche, después se concentró a vacío. La capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener la oxima de (R)-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído (4,8 g, 30 mmol, 75 % de rendimiento).
- 35 Etapa I: Se disolvió oxima de (R)-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído (4,8 g, 30 mmol) en DMF (100 mL) y se añadió 1-cloropirrolidina-2,5-diona (4,0 g, 30 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche, después se vertió en agua (600 mL) con agitación. Después de 15 minutos la suspensión turbia se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener cloruro de (S)-N-hidroxi-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano-4-carbimidoilo (5,5 g, 28 mmol, 94 % de rendimiento).
- 40 Etapa J: Se disolvió cloruro de (S)-N-hidroxi-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano-4-carbimidoilo (5,5 g, 28,4 mmol) en Et<sub>2</sub>O (150 mL) y se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,21 mL, 28,4 mmol). Se añadió trietilamina (3,96 mL, 28,4 mmol) gota a gota y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtraron los sólidos resultantes y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 100 %) para obtener el cloruro de (S)-2,2,4-trimetil-N-(metilsulfonilo)-1,3-dioxolano-4-carbimidoilo (4,7 g, 17,3 mmol, 60,9 % de rendimiento) como un aceite ámbar.
- 45 Etapa K: Se disolvió cloruro de (S)-2,2,4-trimetil-N-(metilsulfonilo)-1,3-dioxolano-4-carbimidoilo (438 mg, 1,61 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (6 mL) y se añadieron NaNCS (131 mg, 1,61 mmol) y piridina (311 µL, 3,87 mmol) y se calentó la reacción a 45 °C durante 45 minutos. Se añadió 3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (200 mg, 0,644 mmol) y se calentó la reacción a 70 °C durante 24 horas. Se vertió la reacción sobre agua y se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 80 % en hexano) para obtener (R)-N-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (65 mg, 0,128 mmol, 19,8 % de rendimiento).
- 50 Etapa L: Se disolvió cloruro de (R)-N-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (65 mg, 0,128 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) y se añadió hidrocloreto de piridina (100 mg, 1,28 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Después de 15 minutos la suspensión turbia se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el cloruro de (R)-N-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (65 mg, 0,128 mmol, 19,8 % de rendimiento).

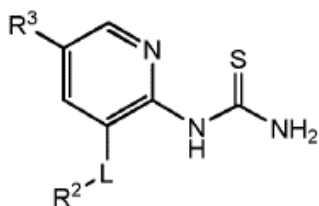
Etapas L: Se disolvió (R)-N-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (65 mg, 0,128 mmol) en EtOH (3 mL) y se añadió HCl 1 M (0,3 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió HCl 1 M adicional (0,3 mL) y se agitó la mezcla durante la noche. La mezcla se sometió a reparto entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (metanol al 15 % en EtOAc) para obtener hidrocloreto de (R)-2-(5-(3-(2-metilpiridin-3-iloxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)propano-1,2-diol (42,6 mg, 0,0844 mmol, 66,0 % de rendimiento) como un sólido blanco después de la formación de sal HCl. Espectro de masas (APCI) m/z = 469,1 (M+H-HCl).

Las palabras "comprende," "comprenden," "que comprende," "que comprenden," "incluyen," "que incluyen," "que incluye," e "incluye" cuando se utilizan en esta memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones intentan especificar la presencia de las características, números enteros, componentes, o etapas indicados, pero no excluyen la presencia o adición de una o más de otras características, números enteros, componentes, etapas o grupos de las mismas



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



donde:

5 con la condición de que el compuesto no es

1-(5-cloro-3-fenoxipiridin-2-il)tiourea,

1-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)tiourea,

1-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)tiourea,

1-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-il)tiourea,

10 1-(5-bromo-3-(4-cianofenoxi)piridin-2-il)tiourea,

1-(3-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)piridin-2-il)tiourea;

L es O o S;

R<sup>2</sup> es Ar<sup>1</sup>, hetAr<sup>1</sup>, hetAr<sup>2</sup>, o hetAr<sup>3</sup>;

15 Ar<sup>1</sup> es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C), F, Br, CF<sub>3</sub>, OH, CN, SO<sub>2</sub>Me, C(=O)NH(alquilo 1-3C)N(alquilo)<sub>2</sub> y C(=O)NH(alquilo 1-3C)hetCyc<sup>1</sup>;

hetAr<sup>1</sup> es un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de (alquilo 1-6C), Cl, CF<sub>3</sub> y (alquilo 1-6C)OH;

20 hetAr<sup>2</sup> es un sistema de anillos heteroarilo bicíclico 5,6 o 6,6, parcialmente insaturado, que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y que opcionalmente tiene un átomo de oxígeno en el anillo;

hetAr<sup>3</sup> es un anillo heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo;

R<sup>3</sup> es Cl, Br, CF<sub>3</sub>, arilo, hetAr<sup>a</sup>, SR<sup>6</sup> o OR<sup>6</sup>;

hetAr<sup>a</sup> es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo;

25 R<sup>6</sup> es Ar<sup>2</sup>, hetAr<sup>4</sup>, (alquilo 1-6C), -(alquilo 1-6C)OH, polihidroxi(alquilo 1-6C), -CH(R<sup>9</sup>)-Ar<sup>3</sup>, -CH(R<sup>10</sup>)-hetAr<sup>5</sup>, hetAr<sup>6</sup>, cicloalquilo (5-6C) sustituido con 1 a 4 OH, (alcoxi 1-3 C)(alquilo 1-6C), o ciclopropil(alquilo 1-6C);

Ar<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C), F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, OH, O-(alquilo 1-6C), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo 1-6C), C(=O)NH(alquilo 1-3C)N(alquilo 1-3C)<sub>2</sub> y C(=O)NH(alquilo 1-3C)hetCyc<sup>2</sup>;

30 hetAr<sup>4</sup> es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C), F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, OH, O-(alquilo 1-6C), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo 1-6C), C(=O)NH(alquilo 1-3C)N(alquilo 1-3C)<sub>2</sub> y C(=O)NH(alquilo 1-3C)hetCyc<sup>2</sup>;

Ar<sup>3</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, y alquilo (1-6C);

hetAr<sup>5</sup> es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo;

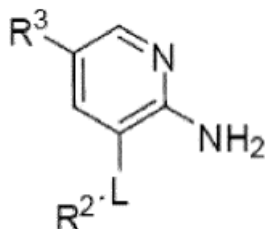
35 hetAr<sup>6</sup> es un anillo heteroaromático bicíclico de 9-10 miembros que tiene 2-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O (con la condición de que el anillo no contiene un enlace O-O) que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C), F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, OH, -O-

(alquilo 1-6C), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo 1-6C) y C(=O)NH(alquil 1-3C)N(alquil 1-3C)<sub>2</sub>;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo (1-6C), alquil (1-6C)OH, o CF<sub>3</sub>; y

hetCyc<sup>1</sup> y hetCyc<sup>2</sup> son independientemente un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de N y O.

- 5 2. Un compuesto de la fórmula:



donde:

con la condición de que el compuesto no es

5-cloro-3-fenoxipiridin-2-amina,

- 10 5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-amina,

5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-amina,

3-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)piridin-2-amina,

5-bromo-3-fenoxipiridin-2-amina;

L es O o S;

- 15 R<sup>2</sup> es Ar<sup>1</sup>, hetAr<sup>1</sup>, hetAr<sup>2</sup>, o hetAr<sup>3</sup>;

Ar<sup>1</sup> es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C), F, Br, CF<sub>3</sub>, OH, CN, SO<sub>2</sub>Me, C(=O)NH(alquil 1-3C)N(alquil)<sub>2</sub> y C(=O)NH(alquil 1-3C)hetCyc<sup>1</sup>;

- 20 hetAr<sup>1</sup> es un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de (alquilo 1-6C), Cl, CF<sub>3</sub> y (alquil 1-6C)OH;

hetAr<sup>2</sup> es un sistema de anillos heteroarilo bicíclico 5,6 o 6,6 parcialmente insaturado, que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y que opcionalmente tiene un átomo de oxígeno en el anillo;

hetAr<sup>3</sup> es un anillo heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno en el anillo;

R<sup>3</sup> es Cl, Br, CF<sub>3</sub>, arilo, hetAr<sup>a</sup>, SR<sup>6</sup> o OR<sup>6</sup>;

- 25 hetAr<sup>a</sup> es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo;

R<sup>6</sup> es Ar<sup>2</sup>, hetAr<sup>4</sup>, (alquilo 1-6C), -(alquil 1-6C)OH, polihidroxi(alquilo 1-6C), -CH(R<sup>9</sup>)-Ar<sup>3</sup>, -CH(R<sup>10</sup>)-hetAr<sup>5</sup>, hetAr<sup>6</sup>, cicloalquilo (5-6C) sustituido con 1 a 4 OH, (alcoxi 1-3 C)(alquilo 1-6C), o ciclopropil(alquilo 1-6C);

- 30 Ar<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C), F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, OH, O-(alquilo 1-6C), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo 1-6C), C(=O)NH(alquil 1-3C)N(alquil 1-3C)<sub>2</sub> y C(=O)NH(alquilo 1-3C)hetCyc<sup>2</sup>;

hetAr<sup>4</sup> es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C), F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, OH, O-(alquilo 1-6C), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo 1-6C), C(=O)NH(alquil 1-3C)N(alquil 1-3C)<sub>2</sub> y C(=O)NH(alquil 1-3C)hetCyc<sup>2</sup>;

- 35 Ar<sup>3</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, y alquilo (1-6C);

hetAr<sup>5</sup> es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo;

hetAr<sup>6</sup> es un anillo heteroaromático bicíclico de 9-10 miembros que tiene 2-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O (con la condición de que el anillo no contiene un enlace O-O) que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C), F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, OH, -O-(alquilo 1-6C), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo 1-6C) y C(=O)NH(alquil 1-3C)N(alquil 1-3C)<sub>2</sub>;

5 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo (1-6C), alquil (1-6C)OH, o CF<sub>3</sub>; y

hetCyc<sup>1</sup> y hetCyc<sup>2</sup> son independientemente un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de N y O.

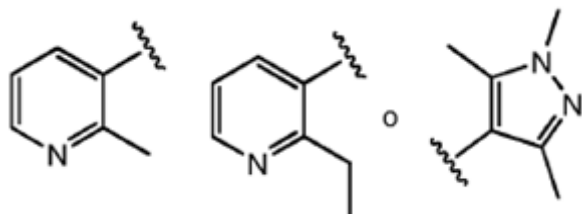
3. El compuesto de la reivindicación 2,

donde

10 L = O

4. El compuesto de la reivindicación 2 o 3,

donde R<sup>2</sup> es



5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2 – 4, donde R<sup>3</sup> es SR<sup>6</sup>: y

15 R<sup>6</sup> es Ar<sup>2</sup>, hetAr<sup>4</sup>, (alquilo 1-6C), -(alquil 1-6C)OH, polihidroxi(alquilo 1-6C), -CH(R<sup>9</sup>)-Ar<sup>3</sup>, -CH(R<sup>10</sup>)-hetAr<sup>5</sup>, hetAr<sup>6</sup>, cicloalquilo (5-6C) sustituido con 1 a 4 OH, (alcoxi 1-3 C)(alquilo 1-6C), o ciclopropil(alquilo 1-6C).

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2 – 5,

donde

R<sup>3</sup> es SR<sup>6</sup> y R<sup>6</sup> es hetAr<sup>4</sup>,

20 donde

hetAr<sup>4</sup> es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 átomos de nitrógeno y que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (1-6C), F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, OH, O-(alquilo 1-6C), C(=O)OH, C(=O)O(alquilo 1-6C), C(=O)NH(alquil 1-3C)N(alquil 1-3C)<sub>2</sub> y C(=O)NH(alquil 1-3C)hetCyc<sup>2</sup>.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2 – 6, donde

25 R<sup>3</sup> es

