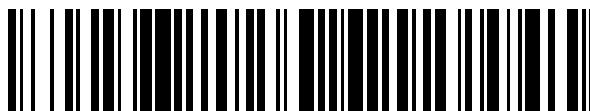


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 916**

51 Int. Cl.:

**C07D 519/00** (2006.01)  
**A61K 31/433** (2006.01)  
**C07D 513/04** (2006.01)  
**A61K 31/5025** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/4355** (2006.01)  
**A61P 7/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2013 PCT/US2013/037956**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2013 WO13163279**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2013 E 13721857 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017 EP 2841437**

54 Título: **Derivados de imidazotiadiazol e imidazopirazina como inhibidores del receptor 4 activados por proteasa (PAR4) para tratar agregación plaquetaria**

30 Prioridad:

**26.04.2012 US 201261638577 P**  
**15.03.2013 US 201361787680 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.11.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BANVILLE, JACQUES;**  
**RÉMILLARD, ROGER;**  
**RUEDIGER, EDWARD H.;**  
**DEON, DANIEL H.;**  
**GAGNON, MARC;**  
**DUBÉ, LAURENCE;**  
**GUY, JULIA;**  
**PRIESTLEY, ELDON SCOTT;**  
**POSY, SHOSHANA L.;**  
**MAXWELL, BRAD D.;**  
**WONG, PANCRAS C.;**  
**LAWRENCE, MICHAEL, R. y**  
**MILLER, MICHAEL, M.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 640 916 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazotiadiazol e imidazopirazina como inhibidores del receptor 4 activados por proteasa (PAR4) para tratar agregación plaquetaria

5

**Campo de la invención**

La presente invención proporciona inhibidores de imidazotiadiazol y de imidazopirazina novedosos de agregación plaquetaria, que son útiles para la prevención o el tratamiento de trastornos tromboembólicos. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a tales composiciones para el uso en la prevención o el tratamiento de trastornos tromboembólicos.

10

**Antecedentes de la invención**

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

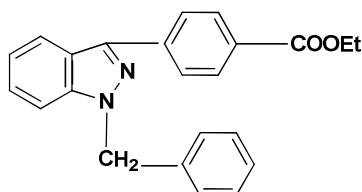
20 Las terapias de inhibición plaquetaria actuales tienen ciertas limitaciones, que incluyen un mayor riesgo de sangrado y una eficacia parcial (reducción del riesgo cardiovascular relativo en un rango de 20 a 30 %). Por ello, sigue siendo un objetivo importante el descubrimiento y el desarrollo de antitrombóticos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

25 La trombina alfa es el activador más potente conocido de agregación plaquetaria y desgranulación. La activación plaquetaria está involucrada en las oclusiones vasculares aterotrombóticas. La trombina activa las plaquetas mediante la escisión de los receptores acoplados a la proteína G, denominados receptores activados por proteasa (PAR). Los PAR proporcionan sus propios ligandos crípticos presentes en el dominio extracelular del terminal N que son desmascarados por la proteólisis, con la consecuente fijación intramolecular al receptor para inducir la señalización (mecanismo de ligando unido; Coughlin, S.R., *Nature*, 407:258-264 (2000)). Los péptidos sintéticos que imitan la secuencia del terminal N recién formado luego de la activación proteolítica pueden inducir la señalización independientemente de la escisión del receptor. Las plaquetas cumplen una función clave en los eventos aterotrombóticos. Las plaquetas humanas expresan al menos dos receptores de trombina, generalmente denominados PAR1 y PAR4. Los inhibidores de PAR1 han sido objeto de exhaustivas investigaciones, y varios

35

40

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



58

45

"se descubrió que el compuesto es un inhibidor selectivo y potente de la activación plaquetaria dependiente del receptor activado por proteasa tipo 4 (PAR4)".

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

55

Los documentos E1166785 A1 y EP0667345 describen varios derivados de pirazol que son útiles como inhibidores de la agregación plaquetaria. El documento EP0005783 describe compuestos de imidotiadiazol para uso como antitrombóticos. El documento WO 2011/074658 describe nuevos agentes antiplaquetarios. El documento EP0185345 describe derivados imidazo para uso como antitrombóticos.

**Sumario de la invención**

Se ha descubierto que los compuestos de imidazotiadiazol e imidazopiridazina de acuerdo con la presente invención son antagonistas de PAR4 que inhiben la agregación plaquetaria en los ensayos de agregación plaquetaria inducida por la trombina gamma. Además, se ha demostrado que un compuesto de la presente invención inhibe la agregación plaquetaria en un ensayo de agregación plaquetaria inducida por la trombina alfa, así como la formación de trombos en un modelo de trombosis arterial en Monos cinomolgos.

En consecuencia, la presente invención proporciona análogos de imidazotiadiazol y de imidazopiridazina novedosos que son antagonistas de PAR4 y útiles como inhibidores selectivos de la agregación plaquetaria, los que incluyen estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o solvatos de los mismos.

La presente invención también proporciona procesos e intermedios para obtener los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o solvatos de los mismos.

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

La presente invención también proporciona un método al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o solvatos de los mismos para uso en el tratamiento o profilaxis de trastornos tromboembólicos.

La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o solvatos.

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o solvatos de los mismos, para la obtención de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes luego de analizar la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones.

**Breve descripción de las figuras**

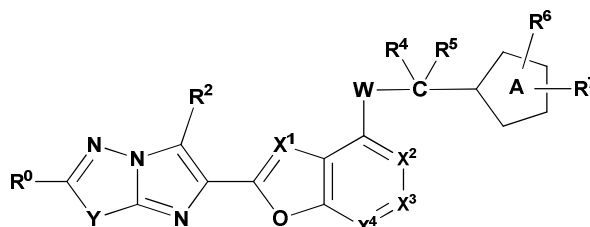
La Figura 1A es un gráfico que muestra la eficacia del Ejemplo 3 para inhibir la agregación de plaquetas humanas lavadas estimuladas por 1,5 nM de trombina alfa;

La Figura 1B es un gráfico que muestra el  $CI_{50}$  del Ejemplo 3 para inhibir la agregación plaquetaria inducida por trombina alfa; y

La Figura 1C es un gráfico que muestra la eficacia antitrombótica del Ejemplo 3 en el modelo de trombosis de la arteria carótida inducida por lesiones electrolíticas en Monos cinomolgos.

**Descripción detallada**

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



en donde:

W es O o S;

R<sup>0</sup> es R<sup>1</sup>;

Y es S o -CR<sup>8</sup>=CR<sup>9</sup>-;

R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

H

halo,

5 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,  
 alquino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,  
 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,  
 tetrahidrofuran-2-ilo;  
 alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 10 alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>NH-,  
 (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>N-,  
 halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl,  
 halo-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,  
 halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, y  
 halo-alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

15 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

20 H,  
 halo,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,  
 halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,  
 25 CN, y  
 OH;

con la condición de que al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> no sea H;  
 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

30 H,  
 halo,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y  
 35 ciano;

X<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en CH, N o CR<sup>10</sup>;

X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de CR<sup>3</sup> o N;

40 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, OH, CN, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que contiene  
 de 1 a 5 halógenos, benciloxi sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que  
 consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>,  
 di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del  
 grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros,  
 45 OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se pueden tomar junto con el carbono  
 al que están unidos para formar un anillo de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

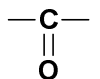


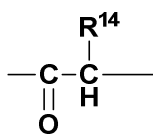
50 es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un átomo O, N o S;

R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, COOH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
 alcóxicarbonilo, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilsulfonilo, S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con 0 a 7 grupos  
 seleccionados independientemente de halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
 55 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilaminofenil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

R<sup>6</sup> es B-D-, en donde D es un enlazador, que se selecciona de:

60 un enlace simple,  
 -O-,  
 -S-,





- alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con 0 a 4 grupos seleccionados independientemente de halo u OH,  
 5 alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquilentio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquilentio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 -S-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 10 -O-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, y

B se selecciona del grupo que consiste en:

- 15 arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH,  
 alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>,  
 (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>,  
 NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y heteroarilo de 5-6 miembros,  
 20 heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que  
 consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano,  
 nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>,  
 (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>,  
 NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup>, heteroarilo de 5-6 miembros y  
 25 (CH<sub>2</sub>)fenilo,  
 heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales  
 seleccionados de N, O y S, y sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que  
 consiste en halo, oxo, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados  
 independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y  
 CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos  
 30 seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo,  
 CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilcarbonilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>,  
 35 SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>,  
 O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos  
 seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo,  
 alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede contener insaturación, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados  
 40 independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo,  
 hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, COOH, oxo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 y  
 espirocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub> que puede contener insaturación, que opcionalmente contiene de 1 a 3  
 heteroátomos seleccionados de O, N o S y que se sustituye con 0 a 3 grupos seleccionados  
 45 independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en:

- 50 H,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquínulo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,  
 55 -(CR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en  
 halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-  
 alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;  
 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que  
 consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 60 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente  
 del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del

grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

5 di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
di-alquilaminofenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
10 ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxycarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
fenilcarbonilo;

15 alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
amino-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
-heterociclil-carbonilo de 4 a 10 miembros, y

20 de manera alternativa, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, NR<sup>13</sup>, O y S(O)<sub>p</sub>;

25 R<sup>13</sup> se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenilo;  
R<sup>14</sup> se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (arilcarbonilamino C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), (un heteroarilcarbonilamino de 5 a 10 miembros) y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;

30 R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, hidroxilo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- y halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-;

o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se pueden tomar junto con los carbonos a los que están unidos para formar un anillo de arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>;

R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;

35 n<sup>1</sup>, en cada caso, se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y  
p, en cada caso, es independientemente 0, 1 y 2.

40 En otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde W es O.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde:

45 R<sup>0</sup> es R<sup>1</sup>;  
Y es S o -CR<sup>8</sup>=CR<sup>9</sup>-;  
R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

50 H,  
halo,  
alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

55 H,  
halo,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
60 CF<sub>3</sub>,  
CF<sub>3</sub>O,  
CHF<sub>2</sub>, y  
OH;

65 con la condición de que al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> no sea H;  
R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

H,  
halo,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y  
ciano;

X<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en CH, N o CR<sup>10</sup>;  
X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de CR<sup>3</sup> o N;  
R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F y halo-  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos;  
R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se pueden tomar junto con el carbono  
al que están unidos para formar un anillo de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;



es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un átomo O, N o S;  
R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, COOH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
alcoxicarbonilo, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilsulfonilo, S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con 0 a 3 grupos  
seleccionados independientemente de halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-  
alquilaminofenil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o  
R<sup>6</sup> es B-D-, en donde D es un enlazador, que se selecciona de:

un enlace simple,  
-O-,  
-S-,



alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquilentio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquilentio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
-S-alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y  
-O-alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y

B se selecciona del grupo que consiste en:

arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo,  
alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH,  
alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,  
N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,  
O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y heteroarilo de 5-6 miembros;  
heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que  
consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano,  
nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>,  
(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>,  
NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup>, heteroarilo de 5-6 miembros y  
(CH<sub>2</sub>)fenilo,  
heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales  
seleccionados de N, O y S, y sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que  
consiste en halo, oxo, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados  
independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y  
CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos  
seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo,  
CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilcarbonilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>,  
SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>,  
O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos  
seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo,  
alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede contener insaturación, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados  
independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo,  
hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, COOH, oxo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

espirocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub> que puede contener insaturación, que opcionalmente contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N o S y que se sustituye con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-

5

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en:

H,

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,10 halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,

-(CR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-

15

alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;  
 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

20

-(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

20

-(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

25

di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilamino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilaminofenilo,hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

30

alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,alcoxycarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

fenilcarbonilo;

35

alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,amino-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

-heterociclil-carbonilo de 4 a 10 miembros, y

40

de manera alternativa, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene átomos de carbono, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, NR<sup>13</sup>, O y S(O)<sub>p</sub>;

45

R<sup>13</sup> se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenilo;

R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 3 halógenos y halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-;

R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 3 halógenos, en donde halo es F o Cl;

50

n<sup>1</sup> se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

p, en cada caso, es independientemente 0, 1 y 2.

Aún en otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde:

55

Y es S o CH=CH-;

X<sup>1</sup> es CH o N;X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> son cada uno, independientemente, CR<sup>3</sup>;R<sup>0</sup> es R<sup>1</sup>;

60

R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, y

65

halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> que contiene de 1 a 5 halógenos;

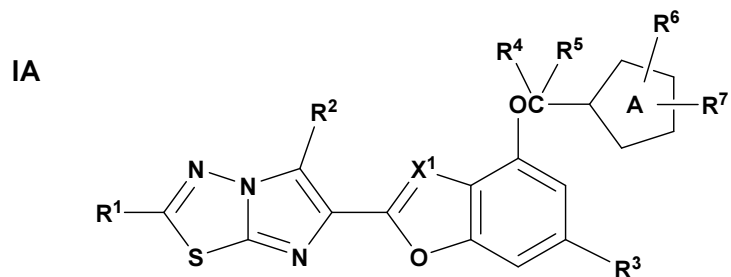


R<sup>2</sup> es H;  
R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en:

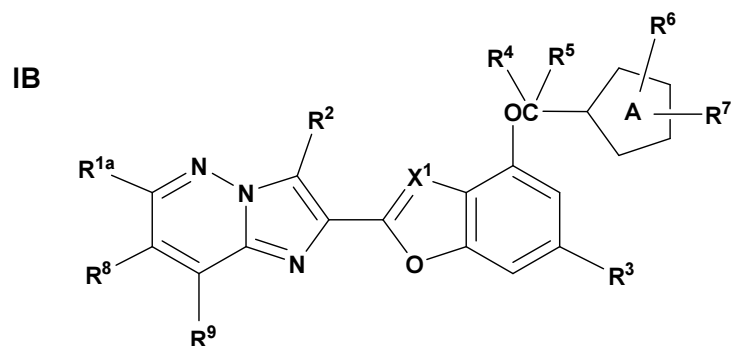
- 5 H  
alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, y  
halo; y

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno H.

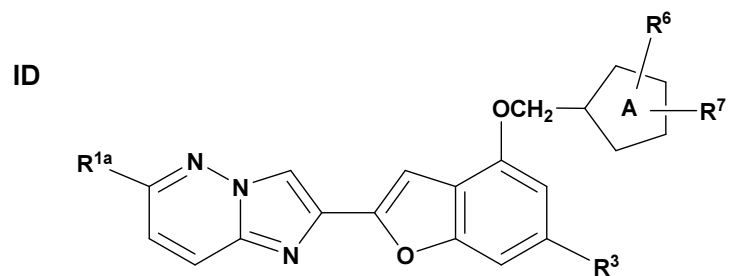
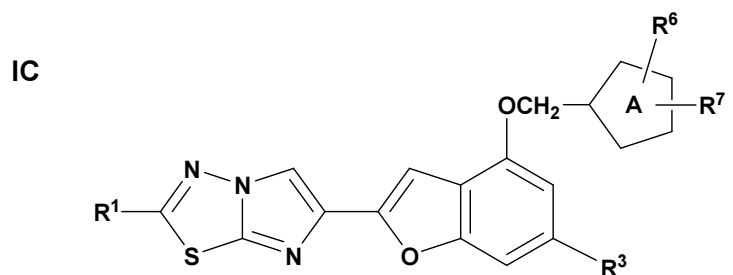
- 10 Aún en otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde los compuestos son compuestos de las Fórmulas IA y IB:



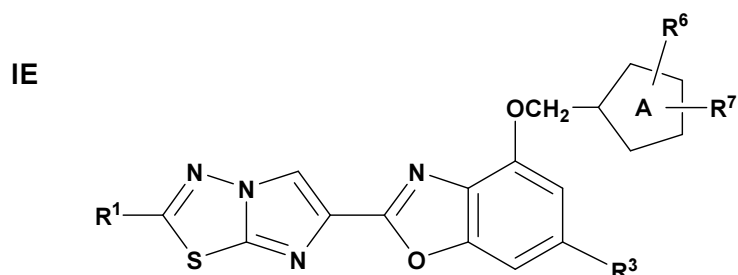
15 y



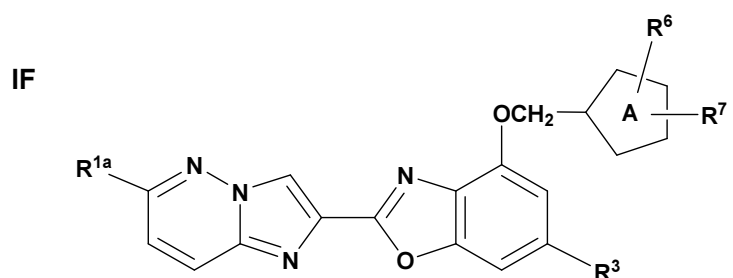
- 20 En una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde los compuestos son compuestos de las Fórmulas IC, ID, IE y IF:



25



y



5

En una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde los compuestos son compuestos de la Fórmula IA:

10 En una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde los compuestos son compuestos de la Fórmula IB:

En una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde los compuestos son compuestos de la Fórmula IC:

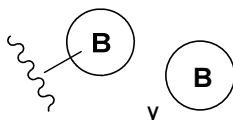
15

En una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde los compuestos son compuestos de la Fórmula ID:

20 En una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde los compuestos son compuestos de la Fórmula IE:

En una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde los compuestos son compuestos de la Fórmula IF:

25 Aún en otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde  $R^6$  es



30 se selecciona del grupo que consiste en:

35 arilo  $C_6-C_{10}$  sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi  $C_1-C_4$ , halo-alcoxi  $C_1-C_4$ , alquilo  $C_1-C_4$ , halo-alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , ciano, nitro,  $NR^{11}R^{12}$ , OH, alquilcarboniloxi  $C_1-C_4$ -alquilo  $C_1-C_4$ , hidroxialquilo  $C_1-C_4$ ,  $COOR^{14}$ ,  $SO_2R^{14}$ ,  $(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $SO_2NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ ,  $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ ,  $NR^{13}S(O)R^{14}$ ,  $NR^{13}SO_2R^{14}$ ,  $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $O(C=O)OR^{14}$ ,  $O(C=O)R^{14}$ ,  $(C=O)OR^{14}$  y heteroarilo de 5-6 miembros;

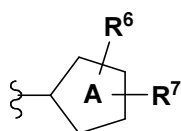
40 heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi  $C_1-C_4$ , halo-alcoxi  $C_1-C_4$ , alquilo  $C_1-C_4$ , halo-alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , ciano, nitro,  $NR^{11}R^{12}$ , OH, alquilcarboniloxi  $C_1-C_4$ -alquilo  $C_1-C_4$ , hidroxialquilo  $C_1-C_4$ ,  $COOR^{14}$ ,  $SO_2R^{14}$ ,  $(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $SO_2NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ ,  $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ ,  $NR^{13}S(O)R^{14}$ ,  $NR^{13}SO_2R^{14}$ ,  $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $O(C=O)OR^{14}$ ,  $O(C=O)R^{14}$ ,  $(C=O)OR^{14}$ , heteroarilo de 5-6 miembros y  $(CH_2)$ fenilo,

heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, y sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo,  $-(CHR^{13})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados

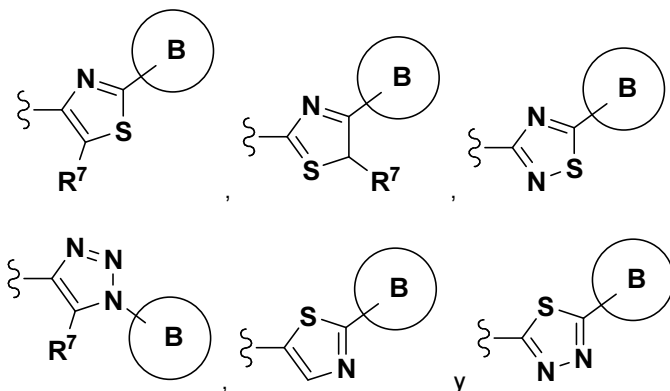
independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilcarbonilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede contener insaturación, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, COOH, oxo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Aún en otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxycarbonilo, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilsulfonilo, S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilaminofenil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

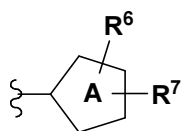
Aún en otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde



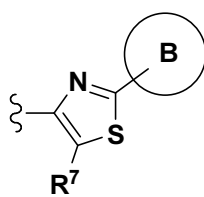
se selecciona del grupo que consiste en

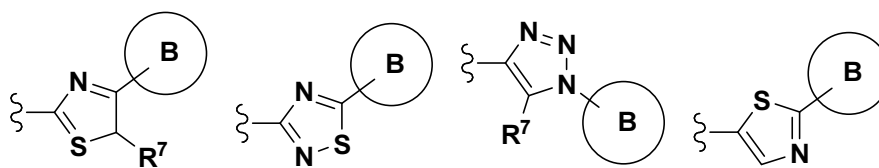


Aún en otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde:



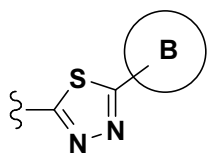
se selecciona del grupo que consiste en





y

5



y

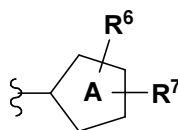
10



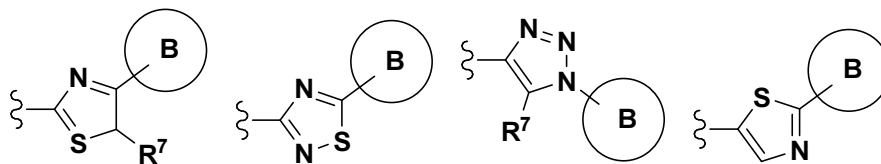
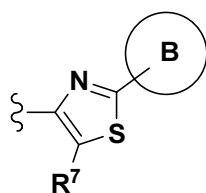
se selecciona del grupo que consiste en:

arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y heteroarilo de 5-6 miembros; heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup>, heteroarilo de 5-6 miembros y (CH<sub>2</sub>)fenilo, heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, y sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilcarbonilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede contener insaturación, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, COOH, oxo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

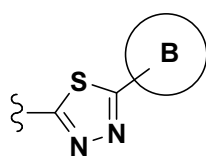
40 En una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde:



45 se selecciona del grupo que consiste en



5 y



10

se selecciona del grupo que consiste en:

arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y heteroarilo de 5-6 miembros;

heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup>, heteroarilo de 5-6 miembros y (CH<sub>2</sub>)fenilo,

heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, y sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilcarbonilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y

cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede contener insaturación, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, COOH, oxo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde:

W es O o S;  
 R<sup>0</sup> es R<sup>1</sup>;  
 Y es S o -CR<sup>8</sup>=CR<sup>9</sup>-;  
 R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

5 H,  
 halo,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,  
 alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,  
 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,  
 tetrahidrofuran-2-ilo;  
 10 alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl,  
 halo-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,  
 halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, y  
 halo-alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

15 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

20 H,  
 halo,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,  
 halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, y  
 OH;

25 con la condición de que al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> no sea H;  
 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

30 H,  
 halo,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

35 X<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en CH, N o CR<sup>10</sup>;  
 X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de CR<sup>3</sup> o N;  
 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, OH, CN, OCF<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que contiene de 1 a 5  
 40 halógenos, benciloxi sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en  
 halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-  
 alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del  
 grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros,  
 OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se pueden tomar junto con el carbono  
 al que están unidos para formar un anillo de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

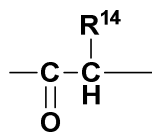
45 

es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un átomo O, N o S;  
 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, COOH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
 50 alcocarbonilo, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilsulfonilo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados  
 independientemente de halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-  
 alquilaminofenil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo  
 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

R<sup>6</sup> es B-D-, en donde D es un enlazador, que se selecciona de:

55 un enlace simple,  
 -O-,  
 -S-,





alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con 0 a 4 grupos seleccionados independientemente de halo u OH,  
 5 alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquilentio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquilentio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquilenileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, y

10 B se selecciona del grupo que consiste en:

arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo,  
 15 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH,  
 alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,  
 N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,  
 O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y heteroarilo de 5-6 miembros;

heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que  
 20 consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano,  
 nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>,  
 (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>,  
 NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup>, heteroarilo de 5-6 miembros y  
 (CH<sub>2</sub>)fenilo,

heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales  
 25 seleccionados de N, O y S, y sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que  
 consiste en halo, oxo, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados  
 independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y  
 CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos  
 30 seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo,  
 CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilcarbonilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>,  
 SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>,  
 O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos  
 35 seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo,  
 alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede contener insaturación, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados  
 40 independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo,  
 hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, COOH, oxo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y  
 espirocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub> que puede contener insaturación, que opcionalmente contiene de 1 a 3  
 heteroátomos seleccionados de O, N o S y que se sustituye con 0 a 3 grupos seleccionados  
 independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

45 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en:

H,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,

50 alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,

-(CR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en  
 halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-  
 alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;

55 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que  
 consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

-(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente  
 del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

60 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del  
 grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>;

di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

- 5 di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxicarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
fenilcarbonilo;  
10 alcoxicarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
amino-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
-heterociclil-carbonilo de 4 a 10 miembros, y

- 15 de manera alternativa, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, NR<sup>13</sup>, O y S(O)<sub>p</sub>;  
R<sup>13</sup> se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenilo;  
20 R<sup>14</sup> se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxicarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilcarbonilamino), (un heteroarilcarbonilamino de 5 a 10 miembros) y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;  
25 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, hidroxilo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- y halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-;  
R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;  
n<sup>1</sup>, en cada caso, se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y  
30 p, en cada caso, es independientemente 0, 1 y 2.

Aún en otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde:

- 35 W es O o S;  
R<sup>0</sup> es R<sup>1</sup>;  
Y es S o -CR<sup>8</sup>=CR<sup>9</sup>-;  
R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:  
40 H,  
halo,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,  
alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,  
45 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl,  
halo-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,  
50 halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, y  
halo-alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

- 55 H,  
halo,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, y  
60 halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

con la condición de que al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> no sea H;  
R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

- 65 H,  
halo, y



alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

X<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en CH, N o CR<sup>10</sup>;

X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de CR<sup>3</sup> o N;

5 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, OH, CN, OCF<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;

10 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se pueden tomar junto con el carbono al que están unidos para formar un anillo de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;



es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un átomo O, N o S;

15 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, COOH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcocarbonilo, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilaminofenil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

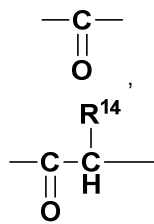
20 R<sup>6</sup> es B-D-, en donde D es un enlazador, que se selecciona de:

un enlace simple,

-O-,

-S-,

25



alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con 0 a 4 grupos seleccionados independientemente de halo u OH,

alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

30

alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, y

B se selecciona del grupo que consiste en:

35

arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y heteroarilo de 5-6 miembros;

40

heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup>, heteroarilo de 5-6 miembros y (CH<sub>2</sub>)fenilo,

45

heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, y sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilcarbonilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

55

cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede contener insaturación, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, COOH, oxo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y espirocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub> que puede contener insaturación, que opcionalmente contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N o S y que se sustituye con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en:

H,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,  
 -(CR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;  
 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxicarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 fenilcarbonilo;  
 alcoxicarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 amino-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 -heterociclil-carbonilo de 4 a 10 miembros, y

de manera alternativa, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, NR<sup>13</sup>, O y S(O)<sub>p</sub>;

R<sup>13</sup> se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenilo;  
 R<sup>14</sup> se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxicarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilcarbonilamino) y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;

R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, hidroxilo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;

n<sup>1</sup>, en cada caso, se selecciona de 0, 1, 2, 3 o 4; y

p, en cada caso, es independientemente 0, 1 y 2.

Aún en otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde:

W es O;  
 R<sup>0</sup> es R<sup>1</sup>;  
 Y es S o -CR<sup>8</sup>=CR<sup>9</sup>-;  
 R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

H,  
 halo,

5 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,  
 alquino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,  
 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl, y  
 halo-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

10 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

15 H,  
 halo,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y  
 halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

20 con la condición de que al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> no sea H;  
 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

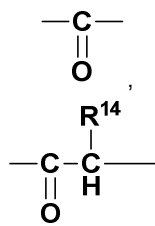
H,  
 halo, y  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

25 X<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en CH, N o CR<sup>10</sup>;  
 X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de CR<sup>3</sup>;  
 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, OH, CN, OCF<sub>3</sub>,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a  
 30 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;



35 es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un átomo O, N o S;  
 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcocarbonilo,  
 (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de halo, CF<sub>3</sub>,  
 OCF<sub>3</sub>, OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilaminofenil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o  
 (di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o  
 40 R<sup>6</sup> es B-D-, en donde D es un enlazador, que se selecciona de:

un enlace simple,  
 -O-,  
 -S-,



45 alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con 0 a 4 grupos seleccionados independientemente de halo u OH,  
 alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, y

50 B se selecciona del grupo que consiste en:

55 arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH,  
 alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,  
 N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,  
 O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y heteroarilo de 5-6 miembros;  
 heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que  
 consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano,

nitro,  $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ , OH, alquilcarboniloxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , hidroxialquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  $\text{COOR}^{14}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{14}$ ,  $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{N}(\text{R}^{13})(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{N}(\text{R}^{13})(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ ,  $\text{N}(\text{R}^{13})(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ ,  $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ ,  $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ , heteroarilo de 5-6 miembros y  $(\text{CH}_2)$ fenilo,

- 5 heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, y sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo,  $-(\text{CHR}^{13})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , ciclopropilo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$  y  $\text{CF}_2\text{CH}_3$ ;  $\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ ,  $-(\text{CHR}^{13})_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , ciclopropilo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$  y  $\text{CF}_2\text{CH}_3$ ; OH, hidroxialquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , halo-alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , di-alquilamino  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ , ciano, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , halo-alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , cicloalquil  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -alquilcarbonilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , arilcarbonilo  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ , alquilcarboniloxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  $\text{COOR}^{14}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{14}$ ,  $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{N}(\text{R}^{13})(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{N}(\text{R}^{13})(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ ,  $\text{N}(\text{R}^{13})(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ ,  $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$  y arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , ciclopropilo, alcoxycarbonilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$  y  $\text{CF}_2\text{CH}_3$ ;
- 10 cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$  que puede contener insaturación, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ,  $\text{COOH}$ , oxo, alcoxycarbonilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$  y alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ; y
- 15 espirocicloalquilo  $\text{C}_5\text{-C}_{11}$  que puede contener insaturación, que opcionalmente contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N o S y que se sustituye con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  y alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ;

25

$\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$  se seleccionan, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en:

- H,
- 30 alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  
halo-alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  
alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_4$ ,  
 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{14})_n$ -fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , ciclopropilo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH,  $\text{OCHF}_2$ , di-alquilamino  $\text{C}_1\text{-C}_4$  y ciano;
- 35  $-(\text{CHR}^{13})_n$ -cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$  sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  y alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ;
- $-(\text{CHR}^{13})_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  y alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ;
- 40  $-(\text{CHR}^{13})_n$ -heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  y alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ;
- 45 di-alquilamino  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  
di-alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  
hidroxialquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  
ciano-alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  
alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  
alcoxycarbonilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  
alcoxycarbonilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  
50 alquilcarbonilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  
fenilcarbonilo;  
alcoxycarbonilamino  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilcarbonilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , y  
di-alquilamino  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilcarbonilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,

- 55 de manera alternativa,  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$ , cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{OCHF}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{F}$ , heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  y alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N,  $\text{NR}^{13}$ , O y  $\text{S}(\text{O})_p$ ;

- 60  $\text{R}^{13}$  se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  y  $-(\text{CH}_2)$ fenilo;  
 $\text{R}^{14}$  se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , halo-alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alcoxycarbonilamino  $\text{C}_1\text{-C}_4$  y  $-(\text{CH}_2)_n$ fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , ciclopropilo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH,  $\text{OCHF}_2$ , di-alquilamino  $\text{C}_1\text{-C}_4$  y ciano;

- 65  $\text{R}^1$  se selecciona del grupo que consiste en H, halo, hidroxilo, oxo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , hidroxialquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  y halo-alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , que contiene de 1 a 5 halógenos;

R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;  
 n<sup>1</sup>, en cada caso, se selecciona de 0, 1, 2 o 3; y  
 p, en cada caso, es independientemente 0, 1 y 2.

5 Aún en otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde:

10 W es O;  
 R<sup>0</sup> es R<sup>1</sup>;  
 Y es S o -CR<sup>8</sup>=CR<sup>9</sup>-;  
 R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

15 H,  
 halo,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,  
 alquino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,  
 20 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y  
 halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

25 H,  
 halo,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y  
 halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

30 con la condición de que al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> no sea H;  
 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

35 H,  
 halo, y  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

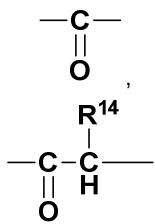
X<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en CH, N o CR<sup>10</sup>;  
 X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de CR<sup>3</sup>;  
 40 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, OH, CN, OCF<sub>3</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

45 

es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un átomo O, N o S;

R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OH, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxycarbonilo, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilaminofenil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o  
 50 R<sup>6</sup> es B-D-, en donde D es un enlazador, que se selecciona de:

55 un enlace simple,  
 -O-,  
 -S-,



alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con 0 a 4 grupos seleccionados independientemente de halo u OH, alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, y

B se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y heteroarilo de 5-6 miembros;
- 10 heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup>, heteroarilo de 5-6 miembros y (CH<sub>2</sub>)fenilo,
- 15 heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, y sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilcarbonilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y
- 20 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede contener insaturación, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, COOH, oxo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en:

- 35 H,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,
- 40 -(CR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;
- 45 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- (CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- 50 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- 55 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y  
fenilcarbonilo;

- 60 de manera alternativa, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, NR<sup>13</sup>, O y S(O)<sub>p</sub>;
- 65 R<sup>13</sup> se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -(CH<sub>2</sub>)fenilo;

R<sup>14</sup> se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano,

5 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos;

R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;

n<sup>1</sup>, en cada caso, se selecciona de 0, 1, 2 o 3; y

10 p, en cada caso, es independientemente 0, 1 y 2.

En una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde:

15 W es O;  
R<sup>0</sup> es R<sup>1</sup>;  
Y es S o -CR<sup>8</sup>=CR<sup>9</sup>;  
R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

20 H,  
halo,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,  
alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
25 alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y  
halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

30 H,  
halo,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y  
halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

35 con la condición de que al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> no sea H;  
R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

40 H,  
halo, y  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

X<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en CH o CR<sup>10</sup>;

X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de CR<sup>3</sup>;

45 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, OH, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;



50 es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un átomo O, N o S;

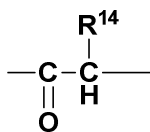
R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, OH, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcóxicarbonilo, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilaminofenil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

55 R<sup>6</sup> es B-D-, en donde D es un enlazador, que se selecciona de:

un enlace simple,  
-O-,



60



alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con 0 a 4 grupos seleccionados independientemente de halo u OH, alquilenos C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, y

5 B se selecciona del grupo que consiste en:

arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y heteroarilo de 5-6 miembros;

heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup>, heteroarilo de 5-6 miembros y (CH<sub>2</sub>)fenilo,

heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, y sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilcarbonilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede contener insaturación, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, COOH, oxo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

35 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en:

H,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
40 alquilenos C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,  
-(CR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;  
-(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
-(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
-(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
55 ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y  
alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

60 de manera alternativa, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, heteroarilo de 5 o 6



miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, NR<sup>13</sup>, O y S(O)<sub>p</sub>;

R<sup>13</sup> se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>14</sup> se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;

R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos;

R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;

n<sup>1</sup>, en cada caso, se selecciona de 0, 1, 2 o 3; y

p, en cada caso, es independientemente 0, 1 y 2.

Aún en otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde:

W es O;

R<sup>0</sup> es R<sup>1</sup>;

Y es S o -CR<sup>8</sup>=CR<sup>9</sup>-;

R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

H,

halo,

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y

halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

H,

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y

halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

con la condición de que al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> no sea H;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

H y

halo;

X<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en CH o CR<sup>10</sup>;

X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de CR<sup>3</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;



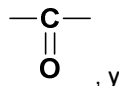
es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un átomo O, N o S;

R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxycarbonilo, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilaminofenil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

R<sup>6</sup> es B-D-, en donde D es un enlazador, que se selecciona de:

un enlace simple,

-O-,



alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con 0 a 4 grupos seleccionados independientemente de halo u OH;

alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, y

B se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y heteroarilo de 5-6 miembros;
- 10 heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup>, heteroarilo de 5-6 miembros y (CH<sub>2</sub>)fenilo,
- 15 heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, y sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo,
- 20 CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilcarbonilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo,
- 25 alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede contener insaturación, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, COOH, oxo, alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- 30

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en:

- 35 H,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,  
-(CR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;
- 40 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
-(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- 45 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- 50 ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y  
alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

de manera alternativa, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCHF<sub>2</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, NR<sup>13</sup>, O y S(O)<sub>p</sub>;

- R<sup>13</sup> se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- 60 R<sup>14</sup> se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;
- R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos;
- 65 R<sup>10</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos en donde halo es F o Cl;

$n^1$ , en cada caso, se selecciona de 0, 1, 2 o 3; y  
 $p$ , en cada caso, es independientemente 0, 1 y 2.

Aún en otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros,  
 5 sales o solvatos de los mismos, en donde:

W es O;  
 $R^0$  es  $R^1$ ;  
 Y es S o  $-CR^8=CR^9$ ;

10  $R^1$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

15 H,  
 alquilo  $C_1-C_4$ ,  
 alcoxi  $C_1-C_4$ ,  
 alquiltio  $C_1-C_4$ , y  
 halo-alquilo  $C_1-C_2$ , que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;

$R^8$  y  $R^9$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

20 H,  
 alquilo  $C_1-C_4$ , y  
 halo-alquilo  $C_1-C_2$ ;

con la condición de que al menos uno de  $R^1$ ,  $R^8$  y  $R^9$  no sea H;

25  $R^2$  es H;

$X^1$  se selecciona del grupo que consiste en CH;

$X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  se seleccionan independientemente de  $CR^3$ ;

30  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , halo y halo-alquilo  $C_1-C_3$ , que contiene de 1 a 5 halógenos; y  $-(CH_2)_n^1$ -fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi  $C_1-C_4$ , alquilo  $C_1-C_4$ , ciclopropilo,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH,  $OCHF_2$ , di-alquilamino  $C_1-C_4$  y ciano;

$R^4$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente de H y alquilo  $C_1-C_6$ ;



35 es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un átomo O, N o S;

$R^6$  se selecciona del grupo que consiste en H, halo,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $C_1-C_4$  alcoxycarbonilo y alquilo  $C_1-C_5$  sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de halo,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , OH, hidroxialquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ -alcoxi  $C_1-C_4$ , di-alquilaminofenil  $C_1-C_4$ -alquilo  $C_1-C_4$ , (di-alcoxi  $C_1-C_4$ -alquil  $C_1-C_4$ )-alquilo  $C_1-C_4$ , di-alquilamino  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$  y alquiltio  $C_1-C_4$ , o

40  $R^6$  es B-D-, en donde D es un enlazador, que se selecciona de:

un enlace simple,  
 $-O-$ ,



45 y  
 alquileno  $C_1-C_4$  sustituido con 0 a 4 grupos seleccionados independientemente de halo u OH;

B se selecciona del grupo que consiste en:

50 arilo  $C_6-C_{10}$  sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi  $C_1-C_4$ , halo-alcoxi  $C_1-C_4$ , alquilo  $C_1-C_4$ , halo-alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , ciano, nitro,  $NR^{11}R^{12}$ , OH, alquilcarboniloxi  $C_1-C_4$ -alquilo  $C_1-C_4$ , hidroxialquilo  $C_1-C_4$ ,  $COOR^{14}$ ,  $SO_2R^{14}$ ,  $(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $SO_2NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ ,  $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ ,  $NR^{13}S(O)R^{14}$ ,  $NR^{13}SO_2R^{14}$ ,  $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $O(C=O)OR^{14}$ ,  $O(C=O)R^{14}$ ,  $(C=O)OR^{14}$  y heteroarilo de 5-6 miembros;

55 heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi  $C_1-C_4$ , halo-alcoxi  $C_1-C_4$ , alquilo  $C_1-C_4$ , halo-alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , ciano, nitro,  $NR^{11}R^{12}$ , OH, alquilcarboniloxi  $C_1-C_4$ -alquilo  $C_1-C_4$ , hidroxialquilo  $C_1-C_4$ ,  $COOR^{14}$ ,  $SO_2R^{14}$ ,  $(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $SO_2NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ ,  $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ ,  $NR^{13}S(O)R^{14}$ ,  $NR^{13}SO_2R^{14}$ ,  $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $O(C=O)OR^{14}$ ,  $O(C=O)R^{14}$ ,  $(C=O)OR^{14}$ , heteroarilo de 5-6 miembros y  $(CH_2)$ fenilo,

60 heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, y sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que

5  
10  
15  
consiste en halo, oxo,  $-(CHR^{13})_{n^1}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>,  $-(CHR^{13})_{n^1}$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilcarbonilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede contener insaturación, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, COOH, oxo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en:

20  
25  
30  
H,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 $-(CR^{14}R^{14})_{n^1}$ -fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;  
 $-(CHR^{13})_{n^1}$ -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 $-(CHR^{13})_{n^1}$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 $-(CHR^{13})_{n^1}$ -heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y  
ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

35  
de manera alternativa, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NR<sup>13</sup>, O y S(O)<sub>p</sub>;

40  
45  
R<sup>13</sup> se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
R<sup>14</sup> se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y  $-(CH_2)_n$ fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;  
R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos; y  
n<sup>1</sup>, en cada caso, se selecciona de 0, 1 o 2; y  
p, en cada aparición, se selecciona de 0, 1 y 2.

50 En otra forma de realización más, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde:

55 W es O;  
R<sup>0</sup> es R<sup>1</sup>;  
Y es S o  $-CR^8=CR^9-$ ;  
R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

60 H,  
alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y  
halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

65 H,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y  
halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

con la condición de que al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> no sea H;

R<sup>2</sup> es H;

X<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en CH;

X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre CR<sup>3</sup>;

5 R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;



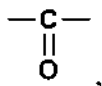
10 es un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un átomo de O, N o S;

R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente entre halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilaminofenil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquilitio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

15 R<sup>6</sup> es B-D-, en donde D es un enlazador, que se selecciona entre:

un enlace sencillo,

-O-,



20

y

alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con 0 a 4 grupos seleccionados independientemente entre halo u OH;

B se selecciona entre el grupo que consiste en:

25

arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y heteroarilo de 5-6 miembros,

30

heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, halo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup>, heteroarilo de 5-6 miembros y (CH<sub>2</sub>)fenilo,

35

heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O, y S, y sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilcarbonilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede contener una insaturación, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, COOH, oxo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

40

45

50

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en:

55

H,

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo,

-(CR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano,

60

5  
 10  
 15  
 20

-(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

de manera alternativa, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contienen átomos de carbono sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>13</sup> se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>14</sup> se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilamino, y ciano,

R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos; y n<sup>1</sup>, en cada caso, se selecciona entre 0, 1 o 2.

Aún en otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde:

Y es S o -CH=CH-;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

30  
 35

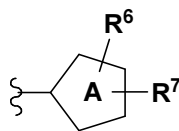
CH<sub>3</sub>,  
 SCH<sub>3</sub>,  
 OCH<sub>3</sub>,  
 CH(CH<sub>3</sub>)F,  
 C(CH<sub>3</sub>)F<sub>2</sub>, y  
 CF<sub>3</sub>;

X<sup>1</sup> es CH o N;

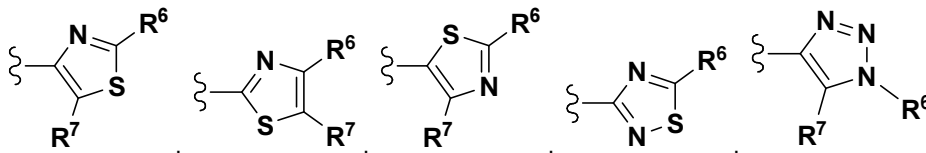
X<sup>2</sup> y X<sup>4</sup> son cada uno CH; y

X<sup>3</sup> es CR<sup>3</sup>, en donde R<sup>3</sup> es OCH<sub>3</sub>, F o Cl;

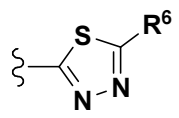
el anillo heteroarilo de 5 miembros



se selecciona del grupo que consiste en

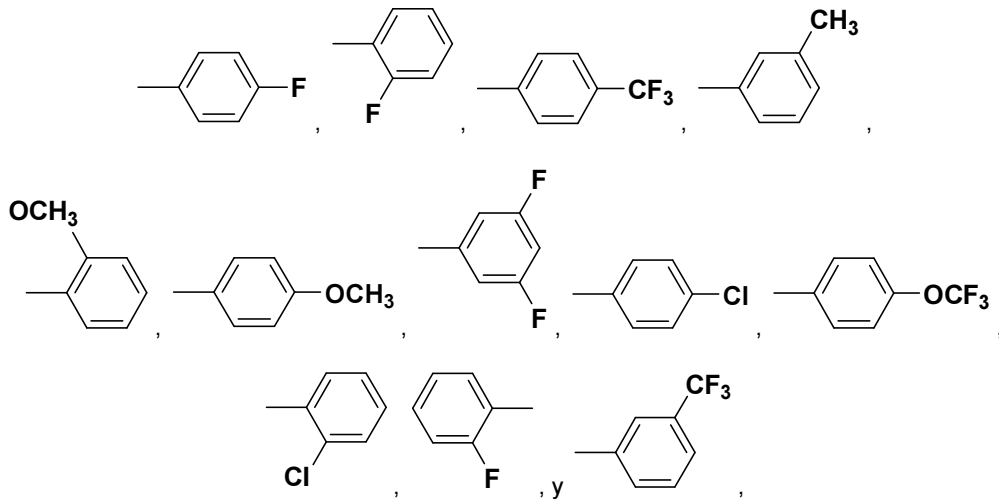


y

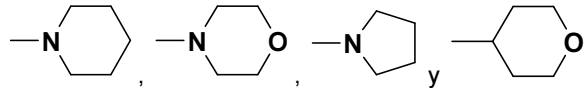


R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

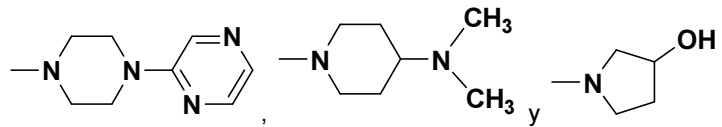
a) fenilo o fenilo sustituido, que se selecciona del grupo que consiste en



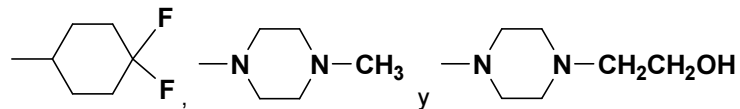
b) heterocicilo, que se selecciona del grupo que consiste en



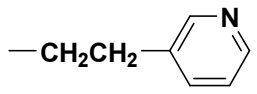
c) heterocicilo sustituido, que se selecciona del grupo que consiste en



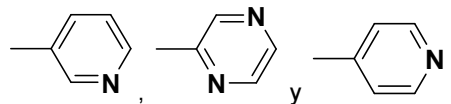
d) cicloalquilo, que se selecciona del grupo que consiste en



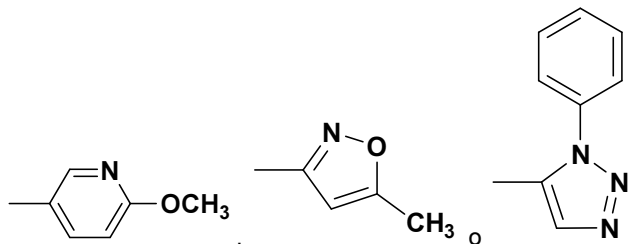
e) heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que es



f) heteroarilo, que se selecciona del grupo que consiste en



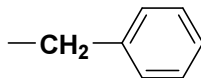
g) heteroarilo sustituido, que se selecciona del grupo que consiste en



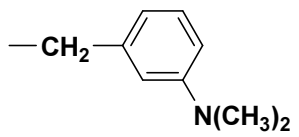
h) haloalquilo, que es -CF<sub>3</sub>,

- i) halo, que es Br,  
 j) alcoxialcoxialquilo, que es  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  
 k) alquilo que se selecciona de  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$  o  $\text{CH}_3$ ,  
 l) aril-alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , que se selecciona de

5



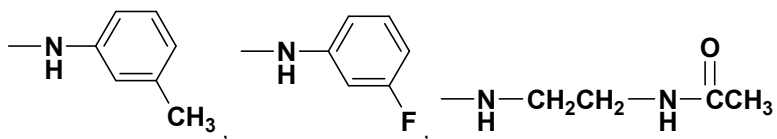
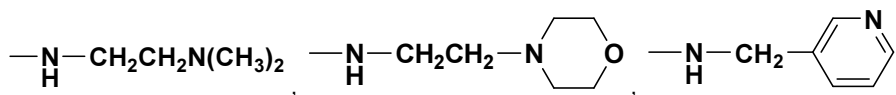
o



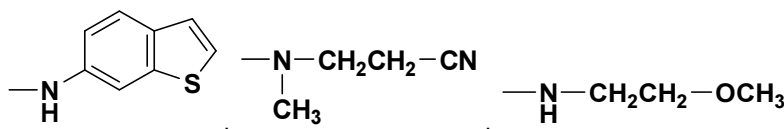
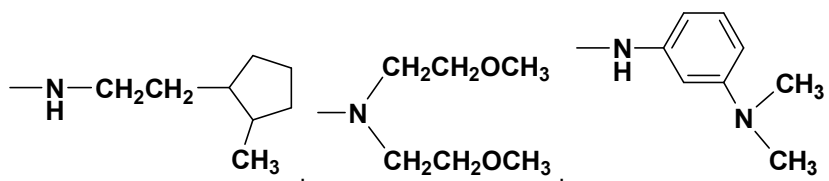
10

- m) H,  
 n)  $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ , que se selecciona del grupo que consiste en

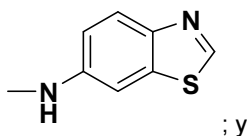
15



20



y

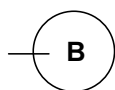


25

$\text{R}^7$  se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ .

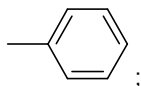
En una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde:

30



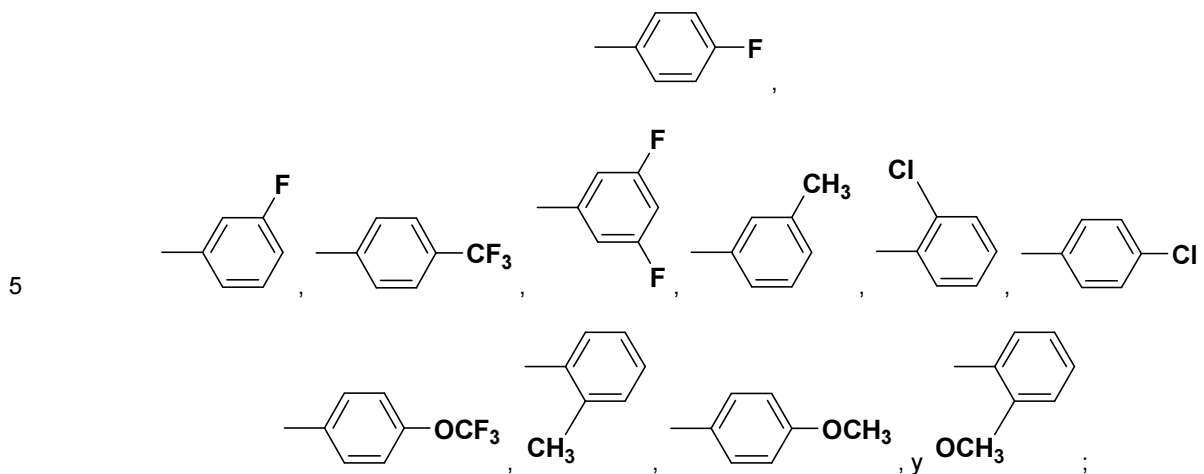
se selecciona del grupo que consiste en

35

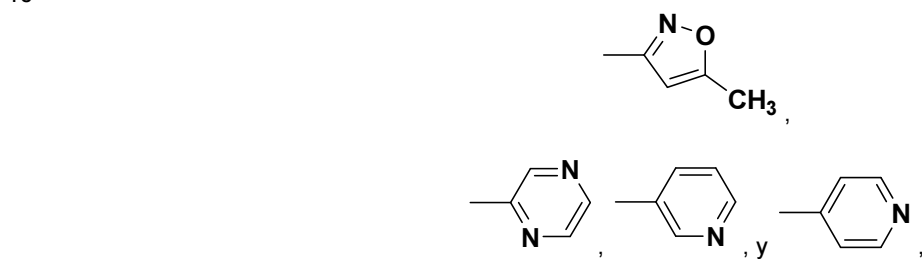




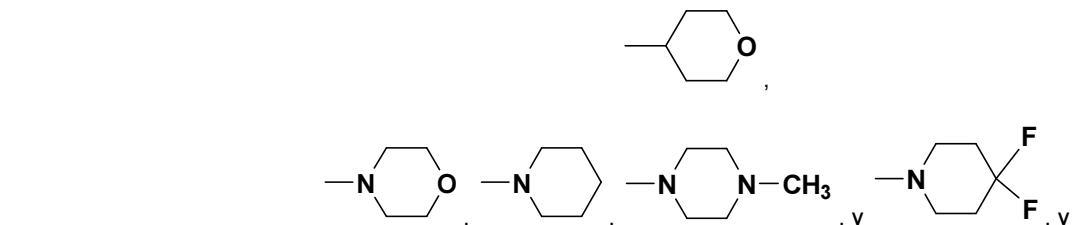
fenilo sustituido, que se selecciona del grupo que consiste en



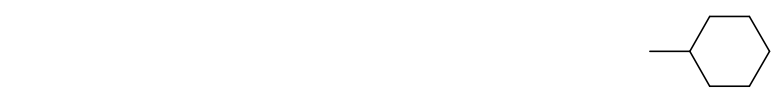
heteroarilo, que se selecciona del grupo que consiste en



heterocicilo, que se selecciona del grupo que consiste en

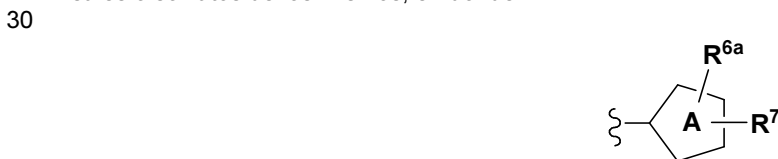


cicloalquilo, que es

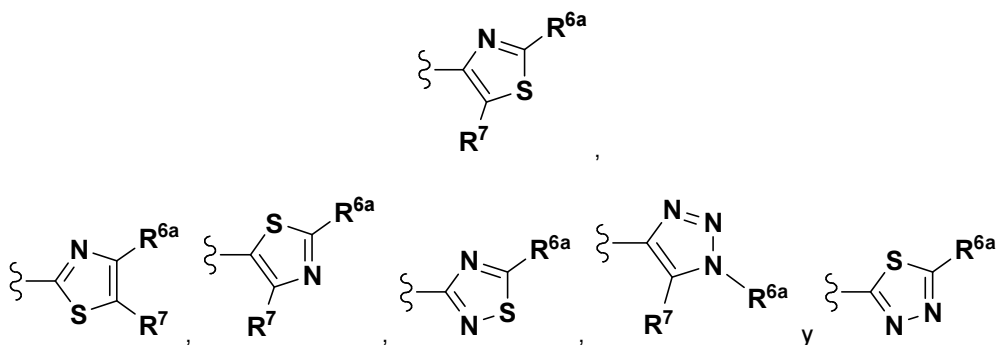


y  $R^7$  se selecciona de H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Aún en otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde:



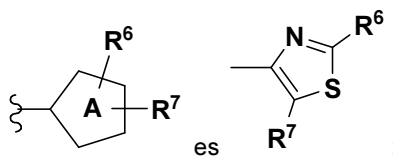
se selecciona del grupo que consiste en



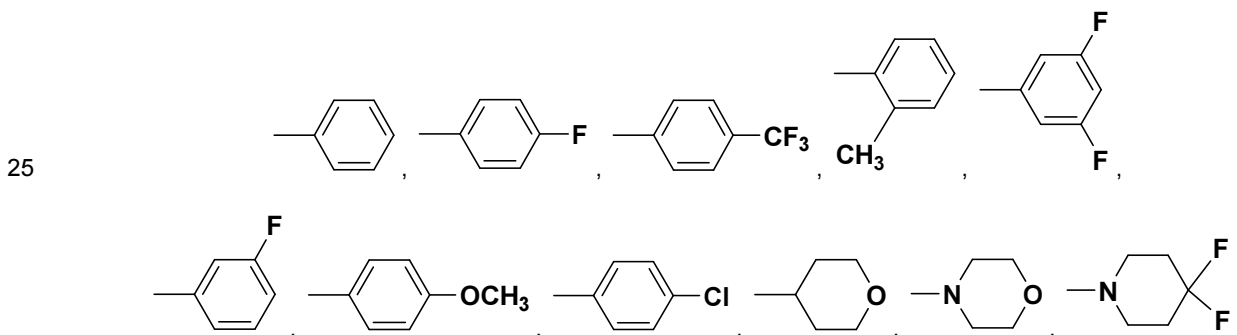
5 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquiloxi, OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, COOH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxicarbonilo, C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilsulfonylo, S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, feniloxi, fenilitio, fenil-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, heteroaril-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- y fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y R<sup>7</sup> es H o CH<sub>3</sub>.

10 Aún en otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde:

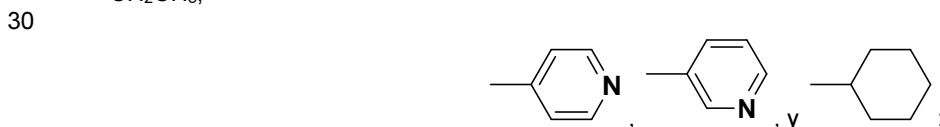
- 15 Y es S;  
 X<sup>1</sup> es CH;  
 R<sup>2</sup> es H;  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno H;  
 R<sup>1</sup> es OCH<sub>3</sub> o -CH(CH<sub>3</sub>)F;  
 R<sup>3</sup> es OCH<sub>3</sub> o F;  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno H;
- 20



R<sup>6</sup> es



25 CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

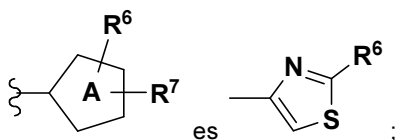


30 y R<sup>7</sup> es H o CH<sub>3</sub>.

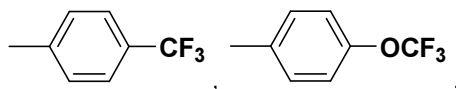
35 En una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde:

Y es CH=CH;  
 X<sup>1</sup> es CH;  
 R<sup>2</sup> es H;  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno H;  
 R<sup>1</sup> es CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>3</sup> es OCH<sub>3</sub> o F;

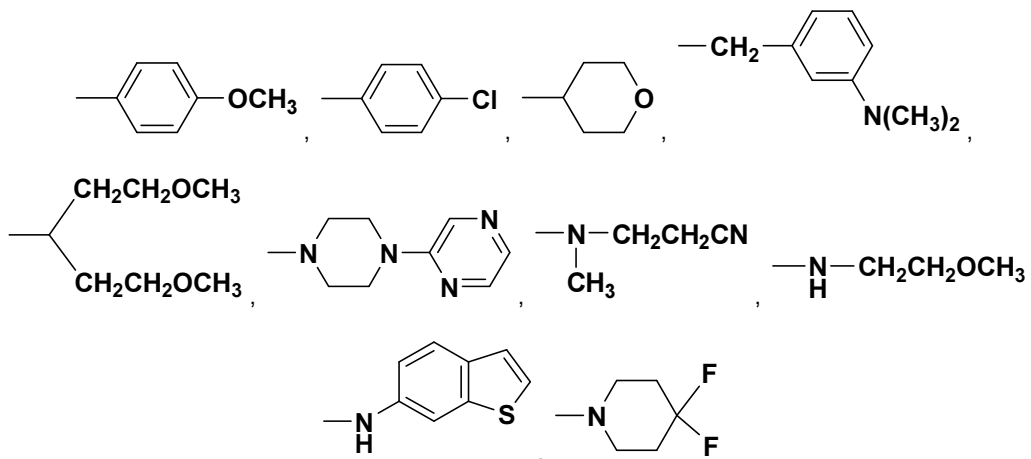
5



10 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en



15



20

y -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y  
 R<sup>7</sup> es H.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde:

25

R<sup>0</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl, o halo;

R<sup>2</sup> es H;

R<sup>3</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o halo;

30

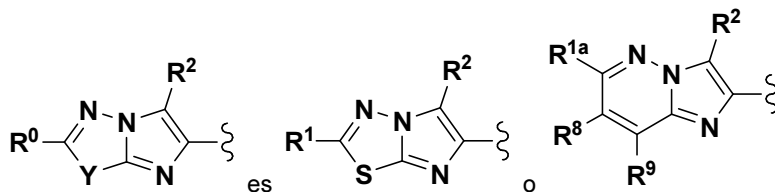
R<sup>4</sup> es H; y

R<sup>5</sup> es H.

Aún en otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde:

35

X<sup>1</sup> es CH;



40

en donde R<sup>1</sup> o R<sup>1</sup> se seleccionan independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

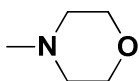
R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno H; y

R<sup>2</sup> es H.

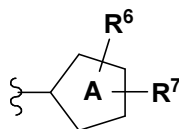
Aún en otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde:

5 X<sup>1</sup> es CH o N;  
R<sup>3</sup> es OCH<sub>3</sub> o flúor; y  
R<sup>6</sup> es

10 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,  
halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,  
fenilo,  
fenilo sustituido con 0 a 3 sustituyentes seleccionados de 1 o 2 grupos halo, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> que contiene de 1 a 5 halógenos, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o

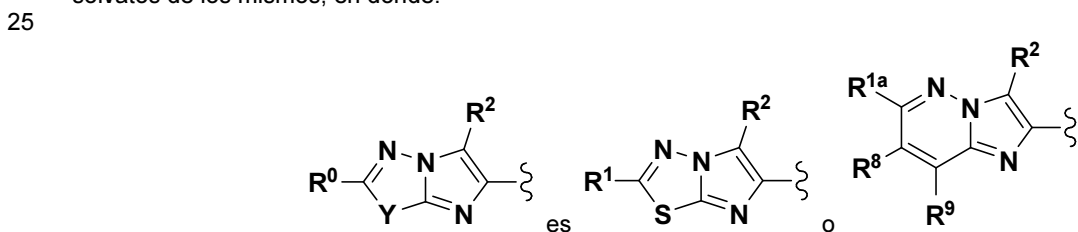


15 En una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde

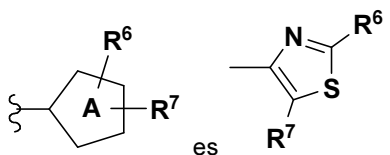


20 es un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene uno o dos átomos de N y un átomo de S o tres átomos de N.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde:

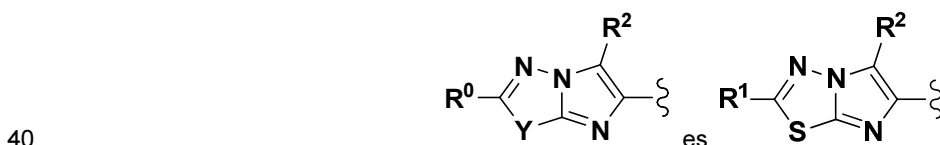


30 X<sup>1</sup> es CH;  
R<sup>1</sup> es OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> o *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>;  
R<sup>1a</sup> es CH<sub>3</sub>;  
R<sup>2</sup> es H;  
R<sup>3</sup> es OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub> o F;



35 y  
R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno H.

Aún en otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde:

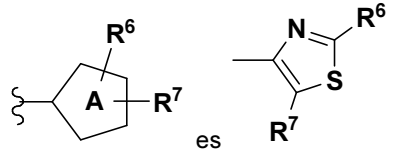


en donde

R<sup>1</sup> es OCH<sub>3</sub>, -CHFCH<sub>3</sub> o -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es H;  
 X<sup>1</sup> es CH;  
 R<sup>3</sup> es OCH<sub>3</sub> o flúor;

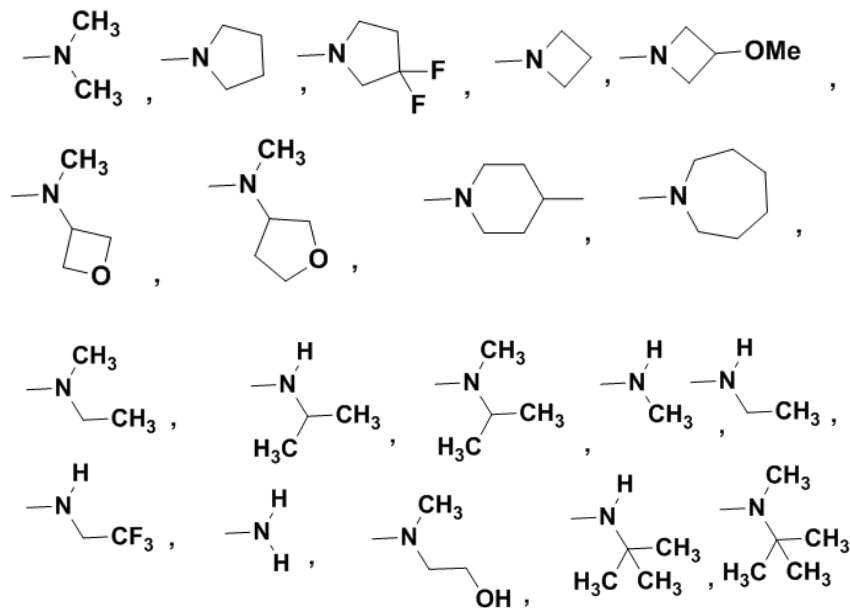
5



R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

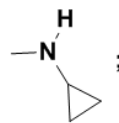
10

a) fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, OH, ciano, -CH<sub>2</sub>CN, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, en donde NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> se selecciona de:



15

o



20

b) piridinilo o pirimidinilo sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -CH<sub>3</sub> y -OCH<sub>3</sub>;

c) tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o piperazina sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, OH, -CH<sub>3</sub> y -NH<sub>2</sub>; y

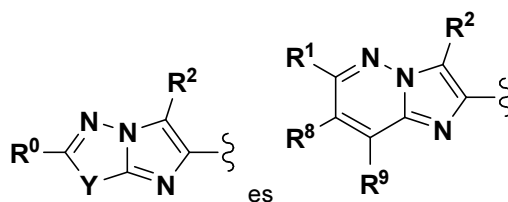
25

d) ciclohexilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, OH y NH<sub>2</sub>; y

R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H y -CH<sub>3</sub>.

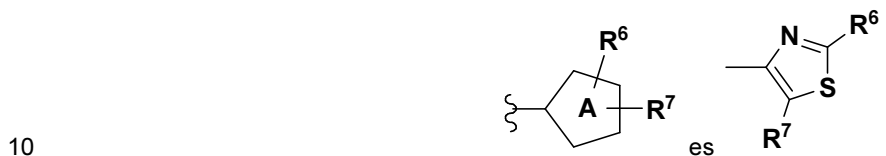
30

Aún en otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde:



en donde

- 5 R<sup>1</sup> es CH<sub>3</sub>;  
 X<sup>1</sup> es CH;  
 R<sup>2</sup> es H;  
 R<sup>3</sup> es OCH<sub>3</sub>;



R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

- 15 a) fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en cloro, -CF<sub>3</sub>,  
 ciano, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y (C=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;  
 b) piridinilo o pirimidinilo sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que  
 consiste en flúor, cloro, -CH<sub>3</sub> y -OCH<sub>3</sub>; y  
 c) piperidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del  
 grupo que consiste en flúor, OH, -CH<sub>3</sub> y -NH<sub>2</sub>;

- 20 R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H y -CH<sub>3</sub>; y  
 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno H.

25 Aún en otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros,  
 sales o solvatos de los mismos, en donde:

- 30 W es O o S;  
 R<sup>0</sup> es R<sup>1</sup>;  
 Y es S o -CR<sup>8</sup>=CR<sup>9</sup>-;  
 R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- 35 H  
 halo,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,  
 alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,  
 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 40 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,  
 tetrahydrofuran-2-ilo;  
 alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl,  
 halo-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,  
 halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, y  
 45 halo-alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

- 50 H,  
 halo,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, y  
 55 halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

con la condición de que al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> no sea H;  
R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

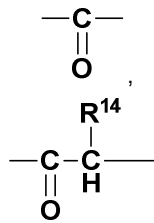
5 H,  
halo,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, y  
alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

10 X<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en CH, N o CR<sup>10</sup>;  
X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de CR<sup>3</sup> o N;  
R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, OH, CN, OCF<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que contiene de 1 a 5  
15 halógenos, benciloxi sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en  
halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-  
alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del  
grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros,  
OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;  
R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se pueden tomar junto con el carbono  
20 al que están unidos para formar un anillo de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;



es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un átomo O, N o S;  
R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, COOH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
25 alcoxycarbonilo, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilsulfonilo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados  
independientemente de halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-  
alquilaminofenil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo  
C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o  
R<sup>6</sup> es B-D-, en donde D es un enlazador, que se selecciona de:

30 un enlace simple,  
-O-,  
-S-,



35 alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con 0 a 4 grupos seleccionados independientemente de halo u OH,  
alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquilentio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
40 alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquilentio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquileneno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, y

45 B se selecciona del grupo que consiste en:

arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo,  
alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH,  
alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,  
50 N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,  
O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y heteroarilo de 5-6 miembros;  
heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que  
consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano,  
nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>,  
55 (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>,  
NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup>, heteroarilo de 5-6 miembros y  
(CH<sub>2</sub>)fenilo,  
heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales  
seleccionados de N, O y S, y sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que

consiste en halo, oxo,  $-(CHR^{13})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>,  $-(CHR^{13})_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OH, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilcarbonilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede contener insaturación, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, COOH, oxo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y espirocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub> que puede contener insaturación, que opcionalmente contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N o S y que se sustituye con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en:

H,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,  
 $-(CR^{14}R^{14})_n$ -fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;  
 $-(CHR^{13})_n$ -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 $-(CHR^{13})_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 $-(CHR^{13})_n$ -heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
fenilcarbonilo;  
alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
amino-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
-heterociclilo-carbonilo de 4 a 10 miembros, y

de manera alternativa, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, NR<sup>13</sup>, O y S(O)<sub>p</sub>;

R<sup>13</sup> se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y  $-(CH_2)$ fenilo;  
R<sup>14</sup> se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilcarbonilamino), (un heteroarilcarbonilamino de 5 a 10 miembros) y  $-(CH_2)_n$ fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;

R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, hidroxilo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- y halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-;

R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;



$n^1$ , en cada caso, se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y  
 $p$ , en cada caso, es independientemente 0, 1 y 2.

5 Aún en otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde:

W es O o S;

$R^0$  es  $R^1$ ;

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

10  $R^1$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

H,

halo,

alquilo  $C_1-C_4$ ,

15 alqueno  $C_2-C_3$ ,

alquino  $C_2-C_3$ ,

cicloalquilo  $C_3-C_4$ ,

alcoxi  $C_1-C_4$ ,

alquiltio  $C_1-C_4$ ,

20 halo-alquilo  $C_1-C_2$ , que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl,

halo-cicloalquilo  $C_3-C_4$ ,

halo-alcoxi  $C_1-C_2$ , y

halo-alquiltio  $C_1-C_2$ ;

25  $R^8$  y  $R^9$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

H,

halo,

alquilo  $C_1-C_4$ ,

30 alcoxi  $C_1-C_4$ ,

halo-alquilo  $C_1-C_2$ , y

halo-alcoxi  $C_1-C_2$ ;

35 con la condición de que al menos uno de  $R^1$ ,  $R^8$  y  $R^9$  no sea H;

$R^2$  se selecciona del grupo que consiste en:

H,

flúor,

cloro, y

40  $CH_3$ ;

$X^1$  se selecciona del grupo que consiste en CH, N o  $CR^{10}$ ;

$X^2$ ,  $X^3$  y  $X^4$  se seleccionan independientemente de  $CR^3$  o N;

45  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo  $C_1-C_3$ , alqueno  $C_2-C_3$ , alquino  $C_2-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$ ,

alquiltio  $C_1-C_3$ , halo, OH, CN,  $OCF_3$  y halo-alquilo  $C_1-C_3$ , que contiene de 1 a 5 halógenos;

$R^4$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente de H y alquilo  $C_1-C_3$ , o  $R^4$  y  $R^5$  se pueden tomar junto con el carbono al que están unidos para formar un anillo ciclopropilo;



50 es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un átomo O, N o S;

$R^6$  se selecciona del grupo que consiste en H, halo,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ , OH, CN,  $NO_2$ ,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $COOH$ ,  $C_1-C_4$

55 alcoxycarbonilo,  $(C=O)NR^{11}R^{12}$  y alquilo  $C_1-C_5$  sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de

halo,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , OH, hidroxi-alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ -alcoxi  $C_1-C_4$ , di-alquilaminofenil  $C_1-C_4$ -

alquilo  $C_1-C_4$ , (di-alcoxi  $C_1-C_4$ -alquil  $C_1-C_4$ )-alquilo  $C_1-C_4$ , di-alquilamino  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$  y alquiltio  $C_1-C_4$ ,

o

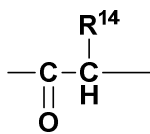
$R^6$  es B-D-, en donde D es un enlazador, que se selecciona de:

un enlace simple,

60 -O-,

-S-,





alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con 0 a 4 grupos seleccionados independientemente de halo u OH,  
 5 alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquilentio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, y

B se selecciona del grupo que consiste en:

- 10 arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y heteroarilo de 5-6 miembros;
- 15 heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup>, heteroarilo de 5-6 miembros y (CH<sub>2</sub>)fenilo,
- 20 heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, y sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilcarbonilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- 25 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede contener insaturación, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, COOH, oxo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y espirocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub> que puede contener insaturación, que opcionalmente contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N o S y que se sustituye con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- 30
- 35
- 40

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en:

- 45 H,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,  
 -(CR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;
- 50 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- 55 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- 60 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

5 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 fenilcarbonilo;  
 alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 amino-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 -heterociclilo-carbonilo de 4 a 10 miembros, y

10 de manera alternativa, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, NR<sup>13</sup>, O y S(O)<sub>p</sub>;

15 R<sup>13</sup> se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenilo;  
 R<sup>14</sup> se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilcarbonilamino) y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;

20 R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, hidroxilo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;

25 n<sup>1</sup>, en cada caso, se selecciona de 0, 1, 2, 3 o 4; y  
 p, en cada caso, es independientemente 0, 1 y 2.

Aún en otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde:

30 W es O;  
 R<sup>0</sup> es R<sup>1</sup>;  
 Y es S o -CR<sup>8</sup>=CR<sup>9</sup>-;  
 R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

35 H,  
 halo,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,  
 ciclopropilo,  
 40 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,  
 alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,  
 halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl, y  
 halo-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

45 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

50 H,  
 flúor,  
 cloro,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, y  
 halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

55 con la condición de que al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> no sea H;

R<sup>2</sup> es H;

X<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en CH o N;

X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de CR<sup>3</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, flúor, cloro, OCF<sub>3</sub> y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos;

60 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de H y metilo;



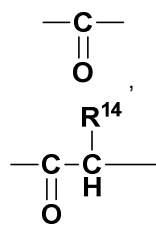
es un anillo heteroarilo de 5 miembros seleccionado de tiazol, tiadiazol, oxazol, oxadiazol y triazol;

R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxicarbonilo, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilaminofenil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o R<sup>6</sup> es B-D-, en donde D es un enlazador, que se selecciona de:

un enlace simple,

-O-,

-S-,



alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con 0 a 4 grupos seleccionados independientemente de halo u OH,

alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

alquilenileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, y

B se selecciona del grupo que consiste en:

arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y heteroarilo de 5-6 miembros;

heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup>, heteroarilo de 5-6 miembros y (CH<sub>2</sub>)fenilo,

heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, y sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilcarbonilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede contener insaturación, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, COOH, oxo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y espirocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub> que puede contener insaturación, que opcionalmente contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N o S y que se sustituye con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en:

H,

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,

-(CR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-

- alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;  
 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que  
 consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 5 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente  
 del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente  
 del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 10 di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 cianoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 15 alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 fenilcarbonilo;  
 alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, and  
 20 di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

- de manera alternativa, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo  
 heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados  
 independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, heteroarilo de 5 o 6  
 25 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales  
 seleccionados de N, NR<sup>13</sup>, O y S(O)<sub>p</sub>;  
 R<sup>13</sup> se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenilo;  
 R<sup>14</sup> se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del  
 30 grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros,  
 OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;  
 R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, hidroxilo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y halo-  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos;  
 n<sup>1</sup>, en cada caso, se selecciona de 0, 1, 2 o 3;  
 35 p, en cada caso, es independientemente 0, 1 y 2.

En una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde:

- 40 W es O;  
 R<sup>0</sup> es R<sup>1</sup> o R<sup>1</sup>;  
 Y es S o -CR<sup>8</sup>=CR<sup>9</sup>-;  
 R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:  
 45 H,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,  
 alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, y  
 haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;

- 50 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

- 55 H,  
 flúor,  
 cloro,  
 CH<sub>3</sub>,  
 OCH<sub>3</sub>,  
 CF<sub>3</sub>, y  
 CHF<sub>2</sub>;  
 60 con la condición de que al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> no sea H;  
 R<sup>2</sup> es H;

- X<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en CH o N;  
 X<sup>2</sup> y X<sup>4</sup> son CH;  
 65 X<sup>3</sup> es CR<sup>3</sup>;  
 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, flúor, cloro, OCF<sub>3</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,

que contiene de 1 a 5 halógenos;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;



5

es un anillo heteroarilo de 5 miembros seleccionado de tiazol, tiadiazol, oxazol, oxadiazol y triazol;

R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, halo, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OH, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxicarbonilo, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilaminofenil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o R<sup>6</sup> es B-D-, en donde D es un enlazador, que se selecciona de:

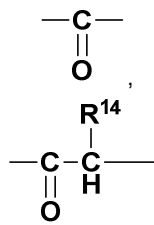
10

un enlace simple,

-O-,

15

-S-,



20

alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con 0 a 4 grupos seleccionados independientemente de halo u OH, y alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, y

B se selecciona del grupo que consiste en:

25

arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y heteroarilo de 5-6 miembros;

30

heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup>, heteroarilo de 5-6 miembros y (CH<sub>2</sub>)fenilo,

35

heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, y sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OH, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilcarbonilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y

45

cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede contener insaturación, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, COOH, oxo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

50

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en:

55

H,

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,

- 5       $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{14})_n$ -fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , ciclopropilo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH,  $\text{OCHF}_2$ , di-  
alquilamino  $\text{C}_1\text{-C}_4$  y ciano;
- 10      $-(\text{CHR}^{13})_n$ -cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$  sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que  
consiste en halo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  y alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ;
- 15      $-(\text{CHR}^{13})_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente  
del grupo que consiste en halo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  y  
alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ;
- 20      $-(\text{CHR}^{13})_n$ -heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del  
grupo que consiste en halo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  y alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ;
- 25     di-alquilamino  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  
di-alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,
- 30     hidroxi-alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  
ciano-alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  
alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  
alcoxicarbonilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,
- 35     alcoxicarbonilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  
alquilcarbonilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , and  
fenilcarbonilo;
- 40     de manera alternativa,  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$ , cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo  
heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados  
independientemente del grupo que consiste en halo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{OCHF}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{F}$ , heteroarilo de 5 o 6  
miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  y alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , y de 0 a 2 heteroátomos adicionales  
seleccionados de N,  $\text{NR}^{13}$ , O y  $\text{S}(\text{O})_p$ ;
- 45      $\text{R}^{13}$  se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H y alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$ ;
- 50      $\text{R}^{14}$  se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$  y halo-alquilo  
 $\text{C}_1\text{-C}_2$ ;
- 55      $\text{R}^7$  se selecciona del grupo que consiste en H, flúor, cloro, oxo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , hidroxi-alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$  y halo-alquilo  
 $\text{C}_1\text{-C}_2$ , que contiene de 1 a 5 halógenos;
- 60      $n^1$ , en cada caso, se selecciona de 0, 1, 2 o 3; y  
 $p$ , en cada caso, es independientemente 0, 1 y 2.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde:

- 40     W es O;  
 $\text{R}^0$  es  $\text{R}^1$  o  $\text{R}^1$ ;  
Y es S o  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ;
- 45      $\text{R}^1$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en:
- 50     cloro,  
CH<sub>3</sub>,  
OCH<sub>3</sub>,  
SCH<sub>3</sub>,  
CHFCH<sub>3</sub>, y  
CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- 55      $\text{R}^2$  es H;  
 $\text{X}^1$  es CH;  
 $\text{X}^2$  y  $\text{X}^4$  son CH;  
 $\text{X}^3$  es  $\text{CR}^3$ ;
- 60      $\text{R}^3$  se selecciona del grupo que consiste en OCH<sub>3</sub>, flúor y cloro;  
 $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  se seleccionan independientemente de H y CH<sub>3</sub>;



- 60     es un anillo heteroarilo de 5 miembros seleccionado de tiazol y oxadiazol;
- $\text{R}^6$  se selecciona del grupo que consiste en,  $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$  y alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$  sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados  
independientemente de halo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , OH, hidroxi-alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , di-  
alquilaminofenil  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , (di-alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquil  $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , di-alquilamino  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , cicloalquilo

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o  
R<sup>6</sup> es B-D-, en donde D es un enlace simple;

B se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y heteroarilo de 5-6 miembros;
- 10 heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup>, heteroarilo de 5-6 miembros y (CH<sub>2</sub>)fenilo,
- 15 heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, y sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilcarbonilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y
- 20 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede contener insaturación, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, COOH, oxo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en:

- 35 H,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
40 di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y  
45 alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

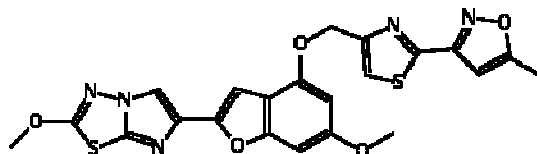
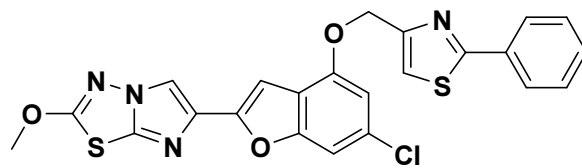
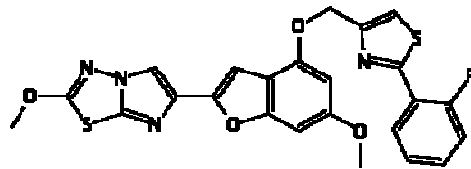
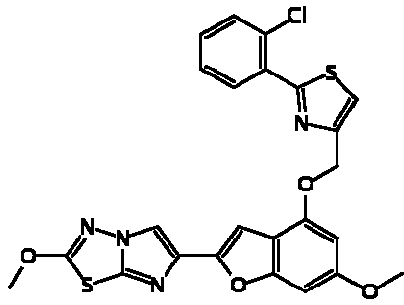
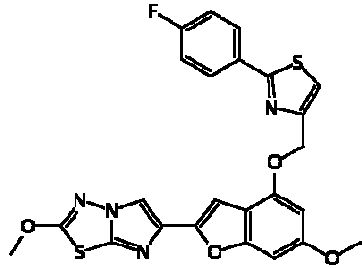
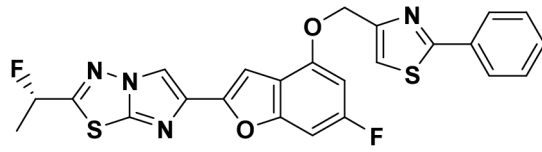
- de manera alternativa, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono, sustituido con 0 a 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, NR<sup>13</sup>, O y S(O)<sub>p</sub>;
- 50 R<sup>13</sup> se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
R<sup>14</sup> se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, flúor, cloro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos;
- 55 n<sup>1</sup>, en cada caso, se selecciona de 0, 1, 2 o 3; y  
p, en cada caso, es independientemente 0, 1 y 2.

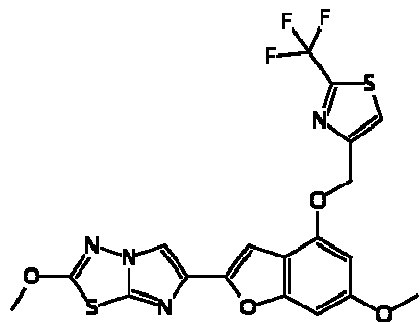
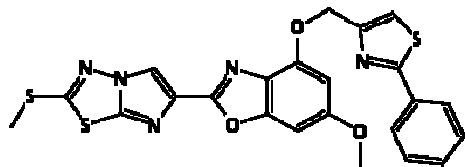
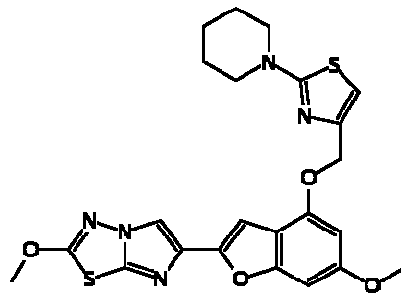
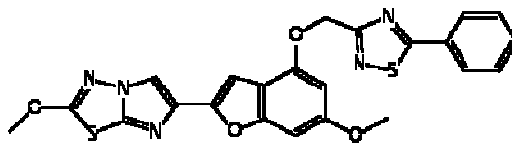
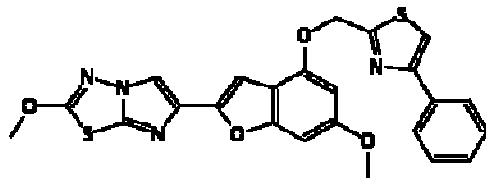
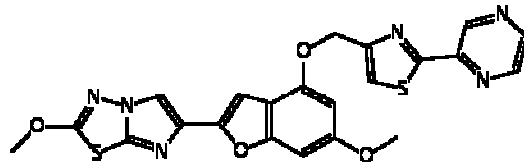
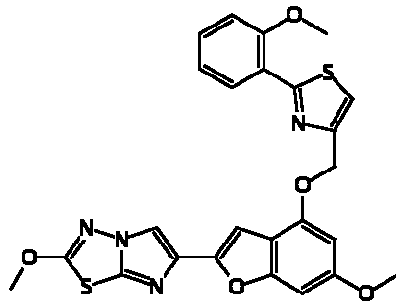
Aún en otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde los compuestos se seleccionan de los ejemplos, preferentemente de los Ejemplos 3 a 318.

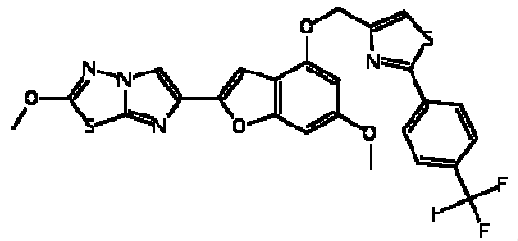
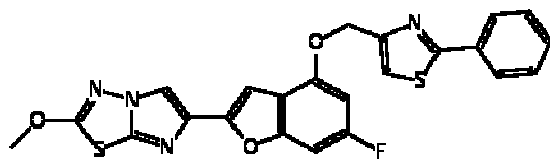
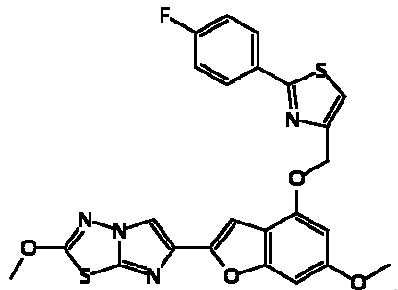
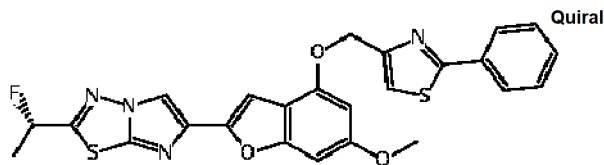
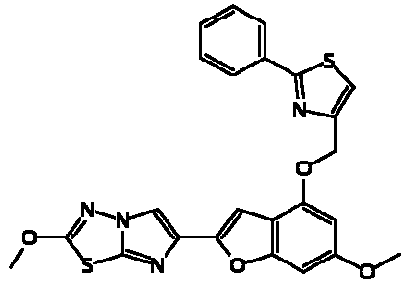
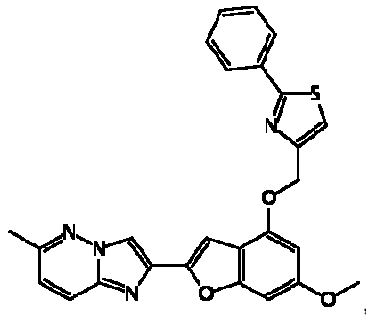
Aún en otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde los compuestos se seleccionan de:

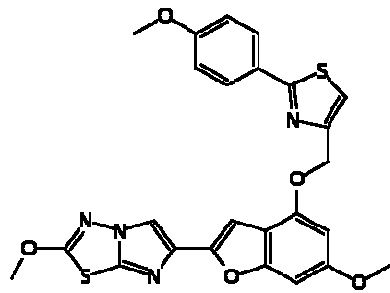
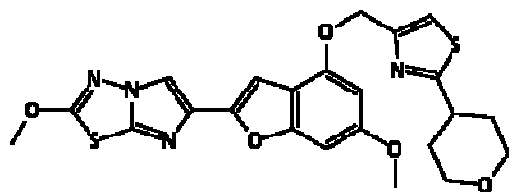
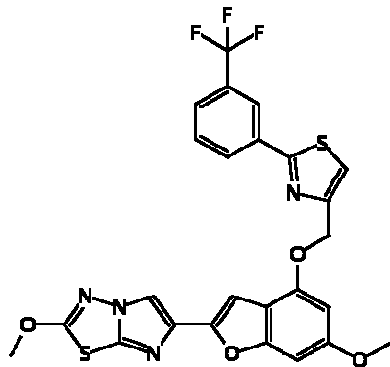
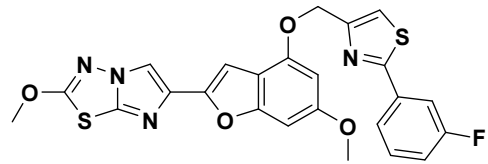
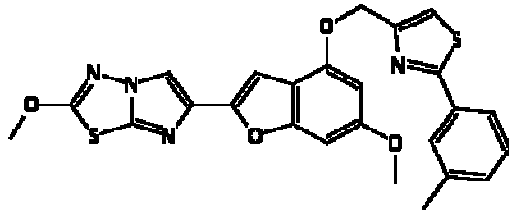
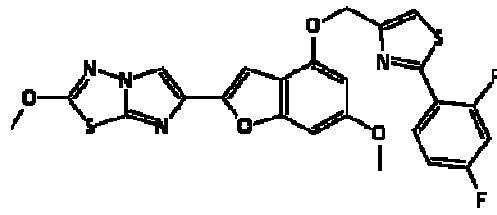


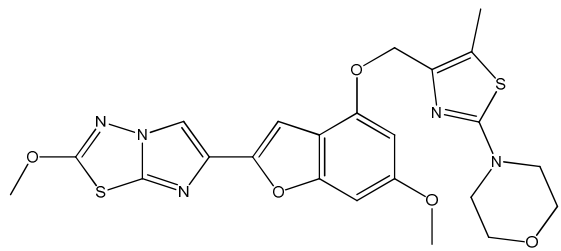
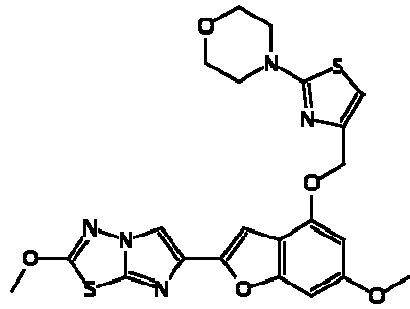
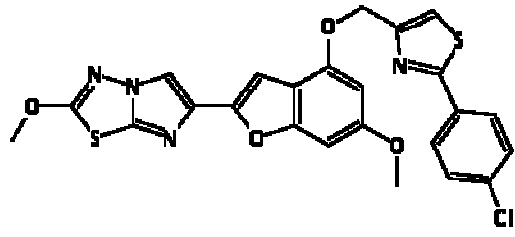
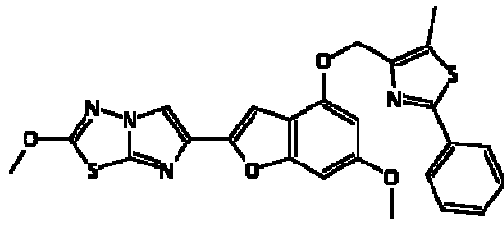
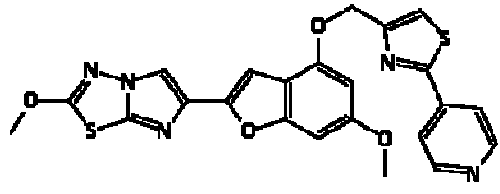
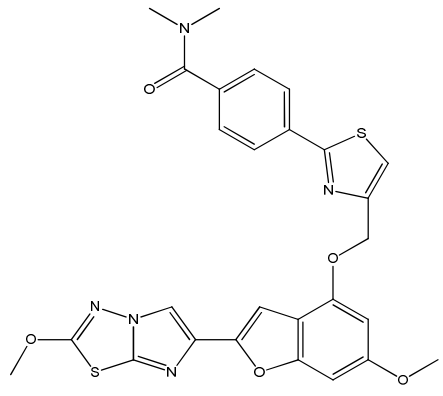
Quiral

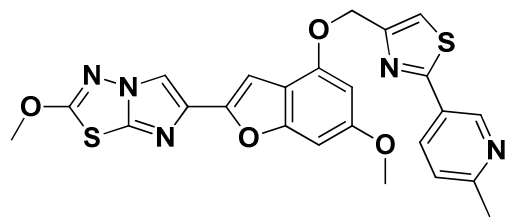
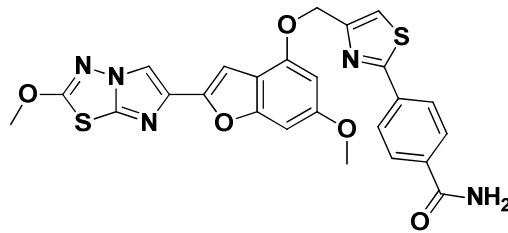
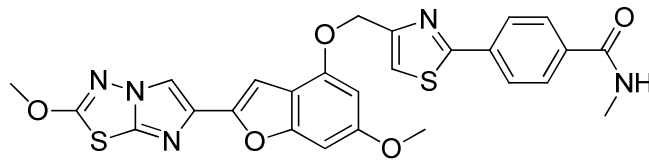
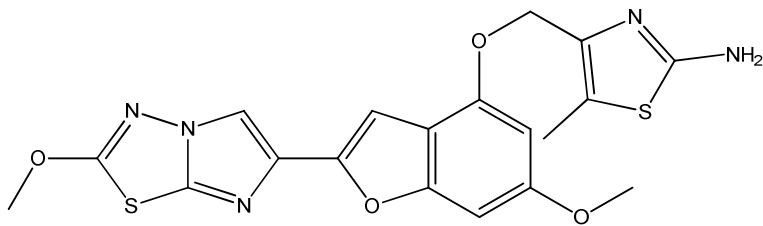
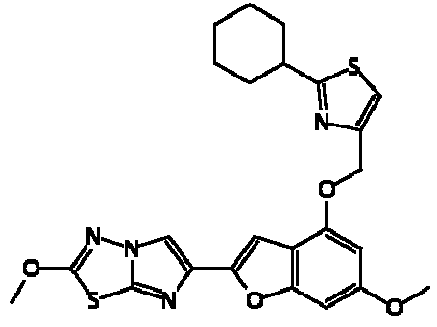
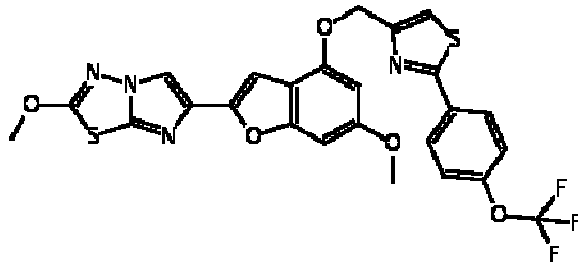


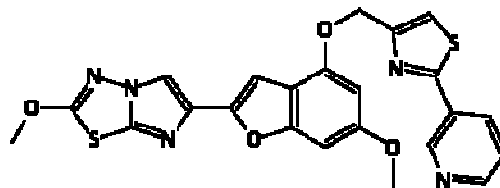
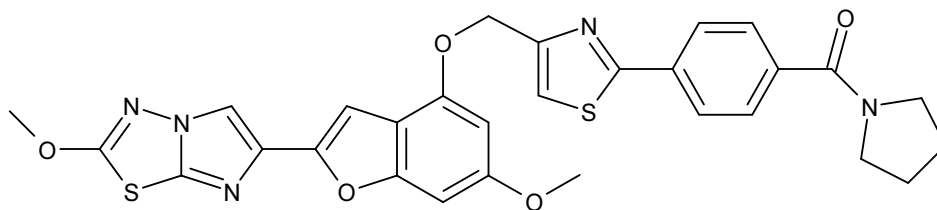
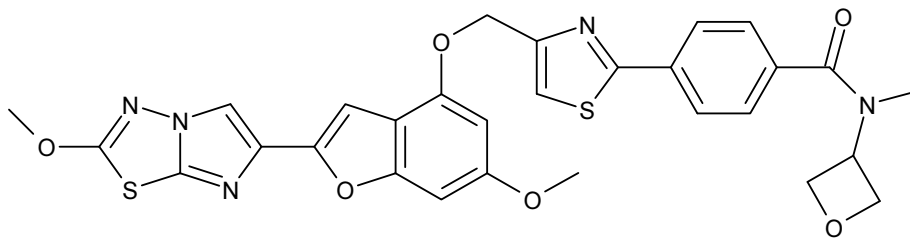
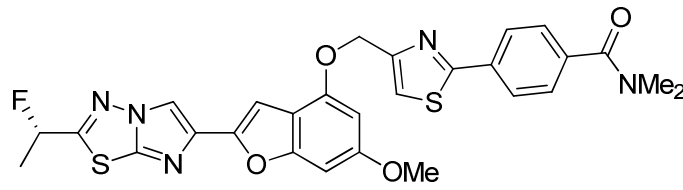
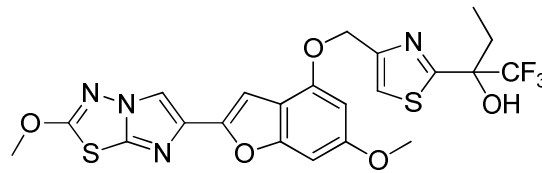
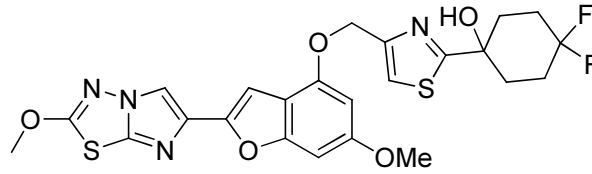
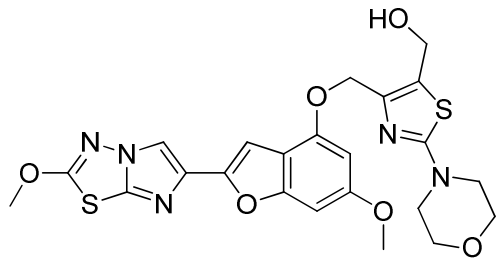




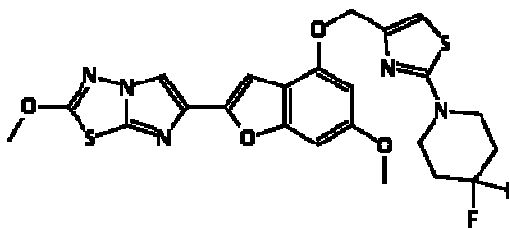








y



Preferentemente, los compuestos PAR4 de la invención tienen un  $Cl_{50}$  en el ensayo FLIPR (descrito más adelante) de alrededor de 10  $\mu$ M, preferentemente, 5  $\mu$ M o menos, con mayor preferencia, 500 nM o menos y, aun con mayor preferencia, 10 nM o menos. Los datos de la actividad de los compuestos de la presente invención se indican en las tablas del Ejemplo F.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona al menos un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato del mismo.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las Fórmulas I, IA, IB, IC, ID, IE o IF, preferentemente, un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, con mayor preferencia, los Ejemplos 3 a 318, o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o solvatos del mismo, solo o en combinación con otro agente terapéutico.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que también incluye otros agentes terapéuticos. En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en donde los agentes terapéuticos adicionales son un inhibidor plaquetario o en una combinación de estos. Preferentemente, los inhibidores plaquetarios son antagonistas de P2Y12 y/o aspirina. Preferentemente, los antagonistas de P2Y12 son clopidogrel, ticagrelor o prasugrel. En otra forma de realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en donde los agentes terapéuticos adicionales son un anticoagulante o una combinación de estos. Preferentemente, los agentes anticoagulantes son inhibidores de FXa o inhibidores de trombina. Preferentemente, los inhibidores de FXa son apixaban o rivaroxaban. Preferentemente, el inhibidor de trombina es dabigatran.

En algunas formas de realización, la presente invención al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o solvatos de los mismos, para uso en el tratamiento o profilaxis de un trastorno tromboembólico.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de las Fórmulas I, IA, IB, IC, ID, IE o IF, preferentemente, un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, con mayor preferencia, los Ejemplos 3 a 318, o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o solvatos del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico o la profilaxis primaria o secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona del grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares y trastornos tromboembólicos en las cavidades cardíacas o en la circulación periférica.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de las Fórmulas I, IA, IB, IC, ID, IE o IF, preferentemente, un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, con mayor preferencia, los Ejemplos 3 a 318, o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o solvatos del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico o para la profilaxis primaria o secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona del grupo que consiste en síndrome coronario agudo, angina inestable, angina estable, infarto de miocardio con elevación del segmento ST, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, fibrilación auricular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica, flebotrombosis, flebotrombosis profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar, trombosis cancerosa y trombosis provocada por implantes, dispositivos y procedimientos médicos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE o IF, preferentemente, un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, con mayor preferencia, los Ejemplos 3 a 318, o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o solvatos del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico o para la profilaxis primaria o secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre el grupo que consiste en síndrome coronario agudo, angina inestable, angina estable, infarto de miocardio con elevación del segmento ST e infarto de



miocardio sin elevación del segmento ST.

5 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de las Fórmulas I, IA, IB, IC, ID, IE o IF, preferentemente, un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, con mayor preferencia, los Ejemplos 3 a 318, o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o solvatos del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico se selecciona del grupo que consiste en accidente isquémico transitorio y apoplejía.

10 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de las Fórmulas I, IA, IB, IC, ID, IE o IF, preferentemente, un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, con mayor preferencia, los Ejemplos 3 a 318, o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o solvatos del mismo, para uso en el de un trastorno tromboembólico o la profilaxis primaria o secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico es enfermedad arterial periférica.

15 En algunas formas de realización, la presente invención incluye un compuesto de la invención para uso como se describió anteriormente, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, accidente isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, flebotrombosis, flebotrombosis profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis  
20 arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis provocada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis.

25 Un antagonista de PAR4, que es un compuesto de las Fórmulas I, IA, IB, IC, ID, IE o IF, preferentemente, un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, con mayor preferencia, los Ejemplos 3 a 318 de la invención, se proporciona para uso en la inhibición o prevención de la agregación plaquetaria.

#### OTRAS FORMAS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

30 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un proceso para obtener un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato del mismo.

35 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un intermedio para obtener un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato del mismo.

40 En algunas formas de realización, la invención proporciona un compuesto que se fija a PAR4 (tal como un compuesto de la Fórmula I de la invención) para uso en el tratamiento o profilaxis de un trastorno tromboembólico en donde dicho compuesto inhibe la escisión y/o señalización de PAR4.

45 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o solvatos del mismo, para usos terapéuticos para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.

En algunas formas de realización, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o solvatos del mismo, para la obtención de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.

50 La presente invención se puede realizar en otras formas específicas sin apartarse de sus atributos esenciales. Esta invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención expuestos en la presente. Cabe destacar que todas las formas de realización de la presente invención pueden tomarse en conjunto con cualquier otra forma de realización, a fin de describir formas de realización adicionales. Además, cabe destacar que cada elemento individual de las formas de realización es su propia forma de realización independiente. Asimismo,  
55 cualquier elemento de una forma de realización tiene como fin que se lo combine con cualquier otro elemento de cualquiera de las formas de realización para describir una forma de realización adicional.

#### QUÍMICA

60 Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos. A menos que se indique lo contrario, todas las formas quirales (enantioméricas y diastoméricas) y racémicas de los compuestos de la presente invención están incluidas en la presente invención. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos esos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los compuestos  
65 de la presente se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. En el estado de la técnica, se sabe

cómo preparar formas ópticamente activas, por ejemplo, mediante la resolución de formas racémicas o mediante la síntesis de materiales de inicio ópticamente activos. Se prevén todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas, así como todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la forma estereoquímica o isomérica. Cuando no se menciona específicamente la configuración (*cis*, *trans*, R o S) de un compuesto (o de un carbono asimétrico), se prevé cualquiera de los isómeros o una mezcla de más de un isómero. Los procesos de preparación pueden usar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de inicio. Todos los procesos que se usan para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios allí elaborados se consideran parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastoméricos, se pueden separar mediante métodos convencionales, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccional. Los compuestos de la presente invención y sus sales pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en donde los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas, y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se rediseñan en consecuencia. Cabe destacar que todas las formas tautoméricas, en caso de que existan, están incluidas en la invención.

15 El peso molecular de los compuestos de la presente invención es, preferentemente, menor de alrededor de 800 gramos por mol.

Como se usan en el presente documento, los términos "alquilo" o "alquileo", solos o como parte de otro grupo, incluyen grupos de hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 10 carbonos o la cantidad especificada de átomos de carbono. Por ejemplo, "C<sub>1-10</sub> alquilo" (o alquileo) incluye grupos alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> y C<sub>10</sub>. Además, por ejemplo, "alquilo C<sub>1-6</sub>" indica que el alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo de ejemplo incluyen, entre otros, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), así como cadenas isoméricas de los mismos.

"Alqueno" o "alquenoileno", solos o como parte de otro grupo, incluyen cadenas de hidrocarburos de configuración lineal o ramificada que tienen uno o más enlaces dobles de carbono-carbono que pueden ocurrir en cualquier punto estable de la cadena. Por ejemplo, "alqueno C<sub>2-6</sub>" (o alquenoileno) incluye grupos C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub> alqueno. Los ejemplos de alquenoileno incluyen, entre otros, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo y 4-metil-3-pentenilo.

"Alquino" o "alquinoileno", solos o como parte de otro grupo, incluyen cadenas de hidrocarburos de configuración lineal o ramificada que tienen uno o más enlaces triples de carbono-carbono que pueden ocurrir en cualquier punto estable de la cadena. Por ejemplo, "alquino C<sub>2-6</sub>" (o alquinoileno) incluye grupos C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub> alquino, tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

Los términos "alcoxi" o "alquiloxi", solos o como parte de otro grupo, se refieren a un grupo -O-alquilo, en donde alquilo es como se definió con anterioridad. "alcoxi C<sub>1-6</sub>" (o alquiloxi) incluye grupos C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub> alcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi y isopropoxi) y *t*-butoxi. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxi", solos o como parte de otro grupo, representan un grupo alquilo o un grupo alcoxi, como se definió anteriormente, con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos mediante un puente de azufre; por ejemplo, metil-S- y etil-S-.

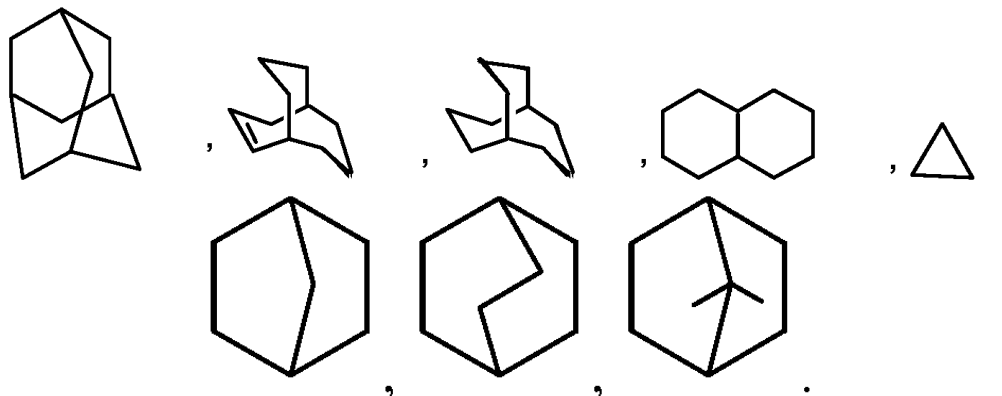
"Halo" o "halógeno", solos o como parte de otro grupo, incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

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

"Halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo, como se definió anteriormente, con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos mediante un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C<sub>1-6</sub>" incluye grupos haloalcoxi C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, entre otros, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluorotoxi y similares. De manera similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representan un grupo haloalquilo, como se definió anteriormente, con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos mediante un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

A menos que se indique lo contrario, el término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye grupos de hidrocarburo saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 o 2 enlaces dobles), grupos de hidrocarburo cíclicos que contienen de 1 a 3 anillos, que incluyen alquilo monocíclico, alquilo bicíclico (o bicicloalquilo) y alquilo tricíclico, que contienen un total de 3 a 10 carbonos que forman el anillo (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) y que se pueden fusionar a 1 o 2 anillos aromáticos como se describe para el arilo, que incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclohexenilo,

norbornilo,



- 5 Como se usan en el presente documento, "carbociclo" o "residuo carbocíclico" significan cualquier anillo monocíclico o bicíclico estable de 3-, 4-, 5-, 6- o 7- miembros, o cualquier anillo bicíclico o tricíclico de 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12 o 13 miembros; y cualquiera de ellos puede ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de carbociclos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano, [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralin). Como se indicó anteriormente, los anillos en puente también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). A menos que se especifique lo contrario, los carbociclos preferidos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", este incluye "arilo". Un anillo con puente se produce cuando uno o más átomos de carbono se unen a dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Cabe destacar que un puente siempre se convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está en puente, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

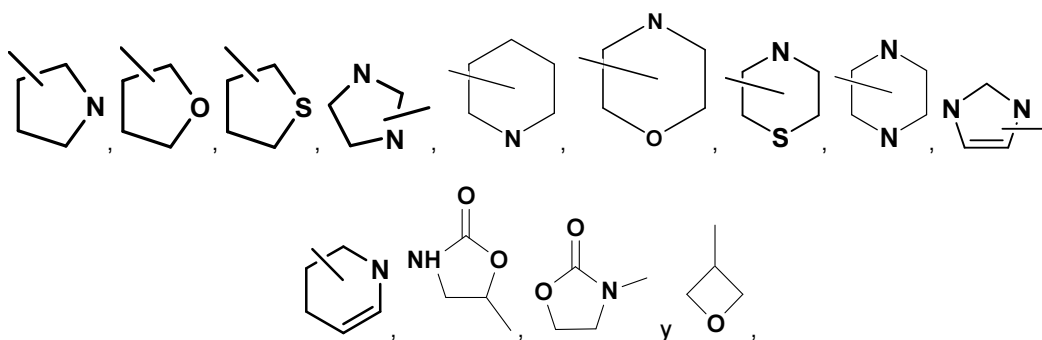
- 20 Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos monocíclicos o policíclicos aromáticos que incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo y fenantranilo. Las porciones arilo se conocen y se describen, por ejemplo, en Lewis, R.J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 13ª edición, J. Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). "arilo C<sub>6-10</sub>" se refiere a fenilo y naftilo.

- 25 Como se usan en el presente documento, a menos que se definan de otra manera, los términos grupo "heterociclo" o "heterocíclico" significan un anillo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico estable de 4 a 14 miembros, que es saturado o parcialmente insaturado y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, NH, O y S y que incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos antes definidos se fusiona a un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N→O y S(O)<sub>p</sub>, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede ser sustituido o no sustituido (es decir, N o NO, en donde R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que genere una estructura estable. Opcionalmente, se puede cuaternizar un nitrógeno en el heterociclo. Se prefiere que cuando la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo excede 1, estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Los anillos espiro y en puente también se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo en puente se produce cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) se unen a dos átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos en puente incluyen, entre otros, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Cabe destacar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está en puente, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente. Cuando se usa el término "heterociclo", no se pretende incluir heteroarilo.

- 45 Los grupos heterocíclicos monocíclicos de ejemplo incluyen azetidino, pirrolidino, oxetano, imidazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidilo, 2-oxopirrolodino, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidono, tetrahidropirano, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfona, 1,3-dioxolano, tetrahidro-1,1-dioxotienilo y similares.

Los grupos heterociclo bicíclicos de ejemplo incluyen quinuclidinilo.

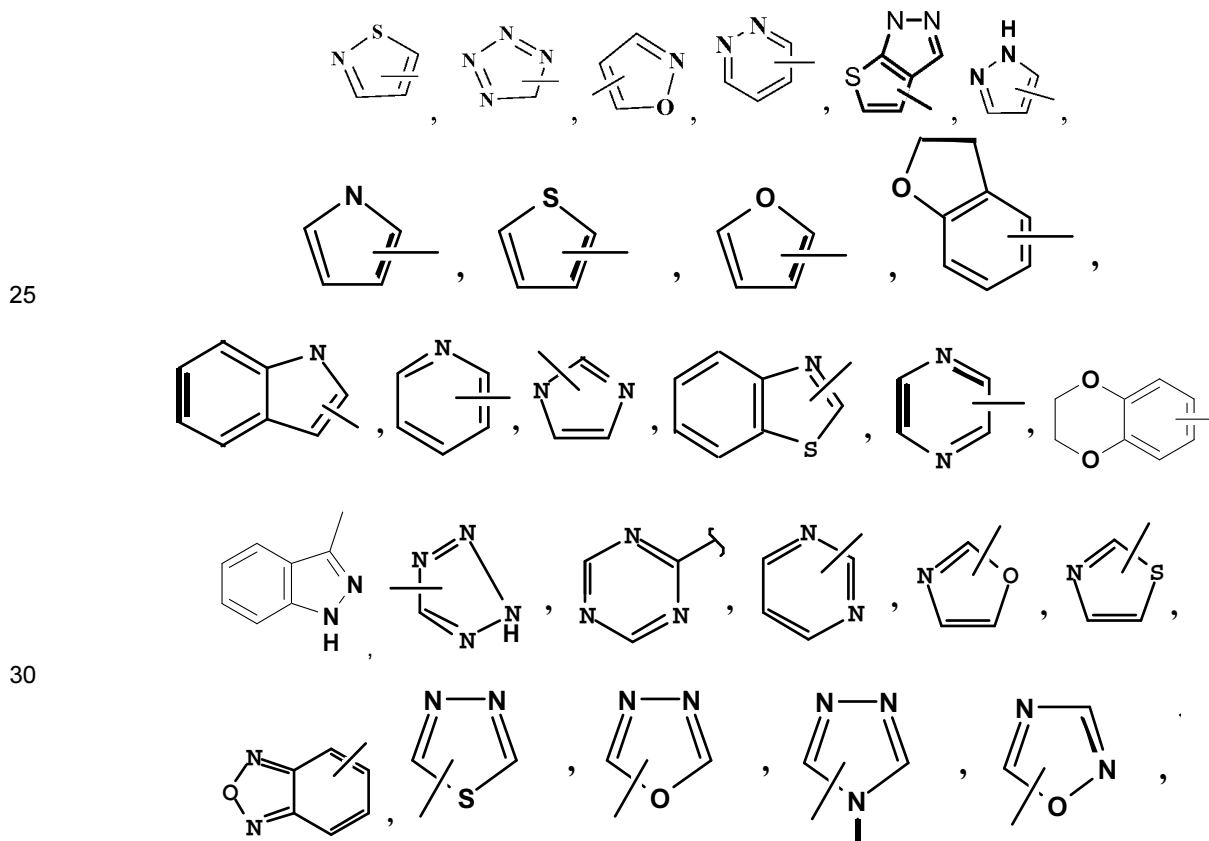
- 50 Los grupos heterociclo preferidos incluyen:



5 que se pueden sustituir opcionalmente.

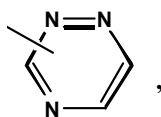
Como se usan en el presente documento, las expresiones "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" significan hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro del anillo heteroátomo, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, entre otros, piridilo, pirimidinilo, 10 pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. El átomo de nitrógeno es sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N→O y S(O)<sub>p</sub>, en donde p es 0, 1 o 2). Los 15 anillos en puente también se incluyen en la definición de heteroarilo. Un anillo en puente se produce cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) se unen a dos átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos en puente incluyen, entre otros, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Cabe destacar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está en puente, los sustituyentes enumerados para el anillo 20 también pueden estar presentes en el puente.

Los grupos heteroarilo preferidos incluyen:



25

30

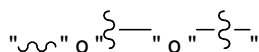


y similares.

- 5 Cuando el término "insaturado" se usa en el presente documento para referirse a un anillo o a un grupo, ese grupo puede ser completamente o parcialmente insaturado.

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

15 La designación



unido a un anillo u otro grupo se refiere a un enlace libre o grupo de enlace.

- 20 A lo largo de la memoria descriptiva, la persona del oficio de nivel medio puede elegir grupos y sustituyentes de estos para obtener porciones y compuestos estables, y compuestos útiles como compuestos aceptables desde el punto de vista farmacéutico y/o compuestos intermedios útiles para obtener compuestos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

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

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

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

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

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

55 La frase "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico sensato, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica ni otros problemas o complicaciones proporcionales con una relación riesgo/beneficio razonable.

60 Como se usa en el presente documento, "sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a

derivados de los compuestos descritos, en donde el compuesto de origen se modifica elaborando las sales ácidas o básicas de este. Los ejemplos de sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen, entre otras, sales de ácidos orgánicos o minerales de grupos básicos, tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos, tales como ácidos carboxílicos. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto de origen formado, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, las sales no tóxicas convencionales incluyen las que derivan de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, etandisulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

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

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

Preferentemente, los compuestos de la presente invención, después de la preparación, se aíslan y se purifican para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o superior a 98 %, preferentemente 99 % de un compuesto de la presente invención ("sustancialmente puro"), que luego se usa o se formula como se describe en la presente. Tales compuestos "sustancialmente puros" también se contemplan en la presente como parte de esta invención.

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

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

Las abreviaturas que se usan en el presente documento se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat" para saturado, "MW" para peso molecular, "mp" para punto de fusión, "EM" o "espec. de masa" para espectrometría de masa, "IEN" para espectroscopía de masa por ionización de electrospray, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectroscopía de masa de alta resolución, "CLEM" para cromatografía de líquidos/espectrometría de masa, "HPLC" para cromatografía de líquidos de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" para cromatografía de capa fina, "SM" para material de inicio, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "1H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuarteto, "m" para multiplete, "br" para amplio, "Hz" para hercio, y "tlc" para cromatografía de capa fina. "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas conocidas por las personas del oficio de nivel medio.

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
<i>i</i> -Pr	isopropilo
Bu	butilo
<i>i</i> -Bu	isobutilo

<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
AcOH	ácido acético
MeOH	metanol
EtOH	etanol
EtOAc	acetato de etilo
Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
<i>i</i> -PrOH o IPA	isopropanol
HOAc	ácido acético
reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
BBr <sub>3</sub>	tribromuro de boro
Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
cADN	ADN complementario
CDCl <sub>3</sub>	cloroformo deuterado
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	diclorometano
CH <sub>3</sub> CN	acetonitrilo
ACN	acetonitrilo
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DCE	1,2 dicloroetano
DCM	diclorometano
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIEA o DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMAP	<i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMSO	sulfóxido de dimetilo
DPPA	difenilfosforilazida
EDC (o EDC.HCl) o EDCI (o EDCI.HCl) o EDAC	clorhidrato de 3-etil-3'-(dimetilamino)propil-carbodiimida o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiaminetetraacético
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HCl	ácido clorhídrico
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietyl)piperaxin-1-etansulfónico
Hex	hexano
HOBT o HOBT	monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol
base de Hunig	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
LAH	hidruro de litio y aluminio
LDA	diisopropilamida de litio
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
mCPBA o m-CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
Pd/C	paladio sobre carbón
PPA	ácido polifosfórico
PS	poliestireno
PXPd2	bis[di- <i>terc</i> -butilo fosfino cloruro-kP]di- <i>m</i> -clorodicloro dipaladio
PyBOP	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TRIS	tris(hidroxietyl)aminometano
KOAc	acetato de potasio
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	fosfato de potasio
MgSO <sub>4</sub>	sulfato de magnesio
NaCl	cloruro de sodio
NaH	hidruro de sodio
NaHCO <sub>3</sub>	bicarbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	sulfito de sodio
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato de sodio
NH <sub>3</sub>	amoníaco

NH <sub>4</sub> Cl	cloruro de amonio
NH <sub>4</sub> OH	hidróxido de amonio
OTs	tosilato, <i>para</i> -toluensulfonato
PBr <sub>3</sub>	tribromuro de fósforo
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	<i>tetraquis</i> (trifenilfosfina)paladio (0)
(S,S)-EtDuPhosRh(I)	trifluorometansulfonato de (+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano) bencen(ciclooctadien)rodio (I)

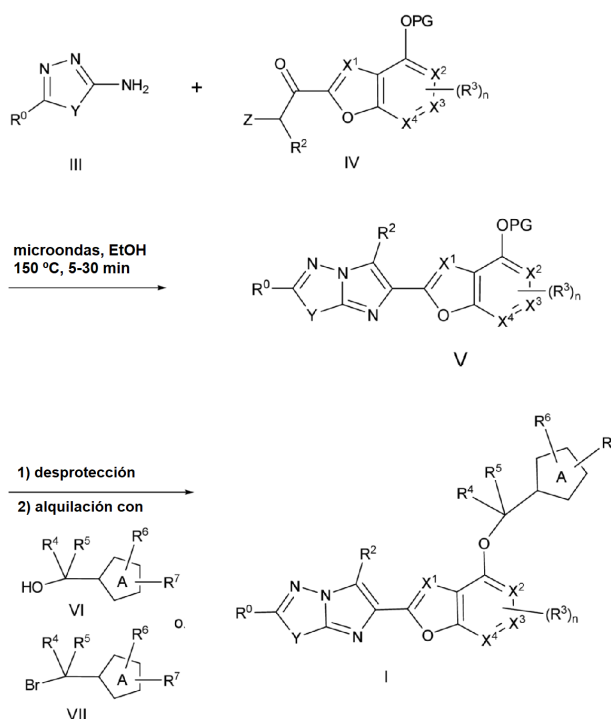
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras conocidas por las personas del oficio de nivel medio en el área de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar con los métodos descritos a continuación, junto con los métodos de síntesis conocidos en el arte de la química orgánica sintética o sus variaciones consideradas por la persona del oficio de nivel medio. Los métodos preferidos incluyen, entre otros, los que se describen a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o en una mezcla de disolventes adecuados para los reactivos y materiales usados, y son adecuadas para las transformaciones que se llevan a cabo. Una persona del oficio de nivel medio en el área de la síntesis orgánica comprenderá que la funcionalidad presente en la molécula debe ser compatible con las transformaciones que se proponen. En ocasiones, esto requerirá cierto criterio para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un cronograma particular del proceso en lugar de otro, a fin de obtener el compuesto deseado de la invención.

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

Los compuestos de la Fórmula I de la presente invención se pueden obtener mediante la condensación de una amina de la Fórmula III con una cetona de la Fórmula IV que contiene un grupo saliente Z, tal como bromuro, yoduro o tosilato, y un grupo protector PG, tal como bencilo, como se indica en el Esquema 1. Ambos compuestos de las Fórmulas III y IV están disponibles en el comercio o se pueden preparar mediante los medios conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Esta condensación es promovida por el calentamiento, ya sea térmico o preferentemente mediante irradiación de microondas. El grupo protector se puede retirar mediante métodos conocidos en el estado de la técnica, tales como BCl<sub>3</sub> a -78 °C en presencia de pentametilbenceno. La posterior alquilación usando un alcohol VI en condiciones de Mitsunobu o un bromuro VII en presencia de una base, tal como carbonato de potasio, proporciona los compuestos de la Fórmula I. Los alcoholes y bromuros VI y VII están disponibles en el comercio o se pueden preparar mediante los métodos conocidos en el estado de la técnica.

30

Esquema 1



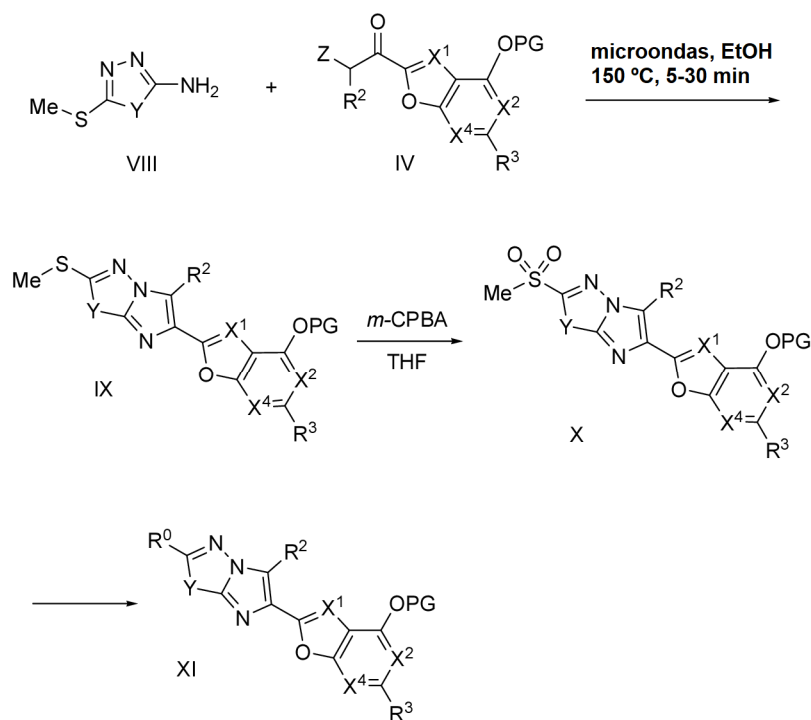


De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula I se pueden preparar de los compuestos de la Fórmula IX luego de la activación del grupo tiometilo mediante la oxidación en una sulfona VII, como se indica en el Esquema 2. Esto permite la introducción de varios nucleófilos como grupos R<sup>0</sup>, tales como alcoholes, tioles y aminas en presencia de una base, tal como carbonato de potasio o hidruro de sodio ya sea puro o en un disolvente aprótico polar, tal como dimetilformamida, para obtener los compuestos XI. Los compuestos XI se pueden convertir en los compuestos de la Fórmula I mediante la remoción del grupo protector (PG) y la alquilación como se explicó en el Esquema 1.

5

10

Esquema 2

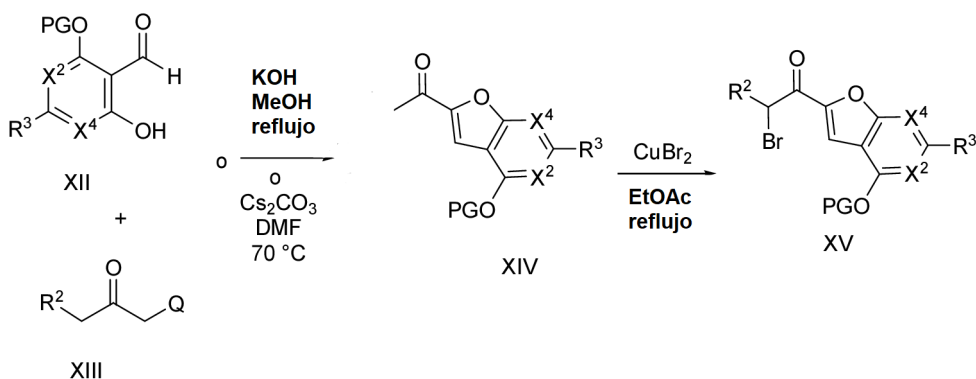


Los benzofuranos sustituidos que tienen sustituyentes de α-bromocetona en la posición 2 (XV) se pueden preparar como se indica en el Esquema 3. Los o-hidroxibenzaldehídos XII se pueden preparar mediante los métodos conocidos por las personas expertas en el ámbito de la síntesis orgánica y se pueden condensar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

15

20

Esquema 3



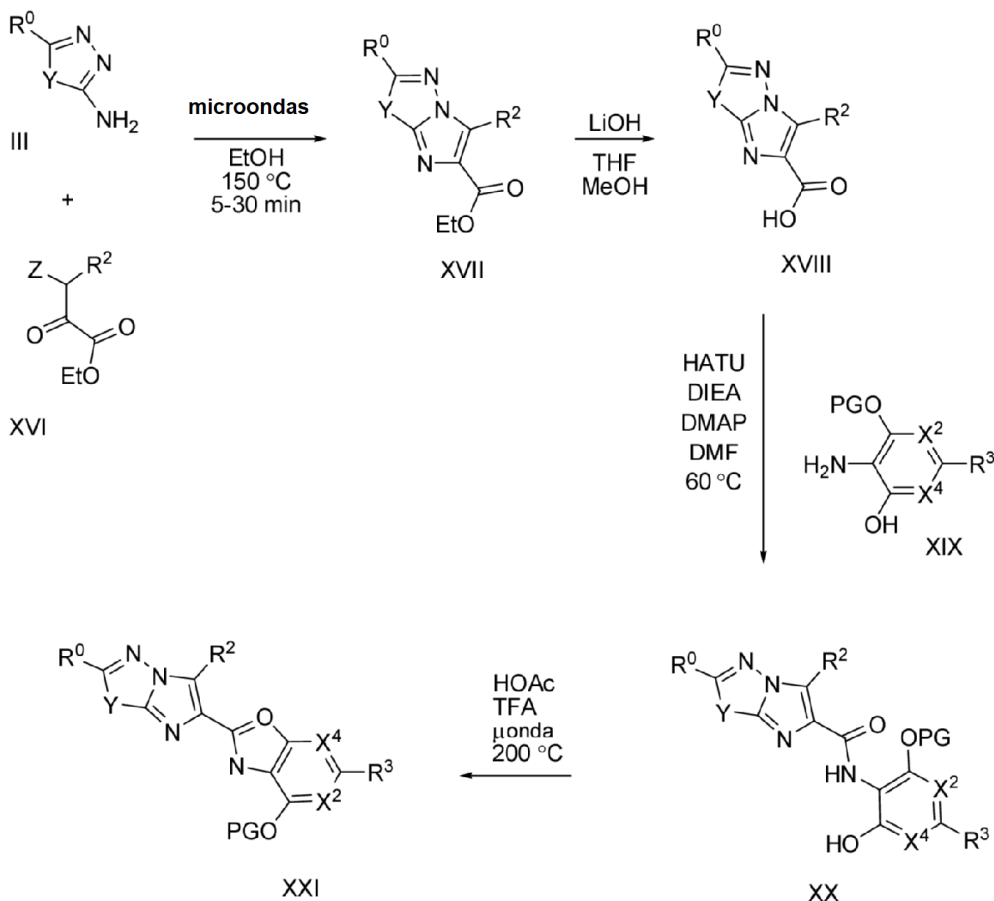
25

Los compuestos de benzoxazol de la Fórmula I se pueden preparar a partir de aminoheterociclo III sustituido y ésteres de piruvato de la Fórmula XVI que contienen un grupo saliente Z, tal como bromuro, yoduro o tosilato, como se indica en el Esquema 4. Ambos compuestos de las Fórmulas III y XVI están disponibles en el comercio o se

pueden obtener mediante los medios conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Después de la condensación y saponificación del éster para formar ácido XVIII, los aminofenoles de la Fórmula XIX se acoplan para formar amidas de la Fórmula XX, que se pueden ciclar en condiciones de catálisis ácida para formar compuestos de benzoxazol de la Fórmula XXI. Estos se pueden desproteger y alquilar como se indica en el Esquema 1 para obtener los compuestos de la Fórmula I.

5

Esquema 4

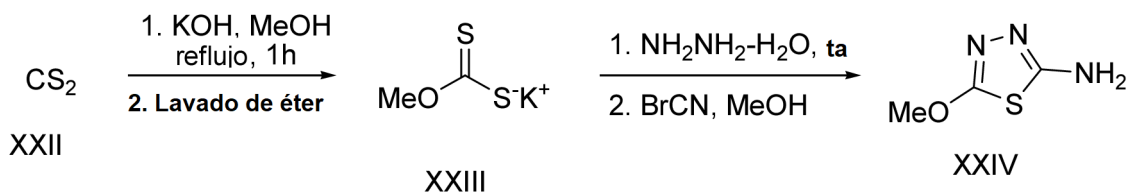


10

Los aminoheterociclos XXIV se pueden preparar de disulfuro de carbono (XXII) mediante el intermedio de tioxantato XXIII. Estos aminoheterociclos son útiles para la preparación de los compuestos de la Fórmula I.

15

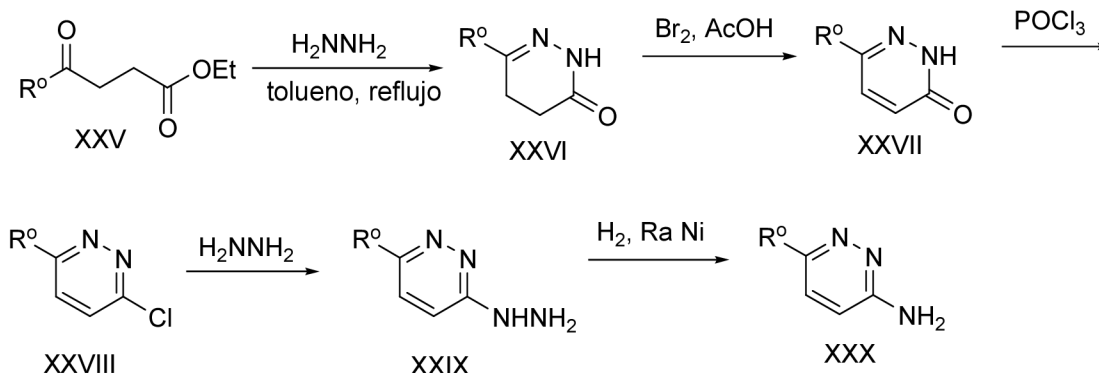
Esquema 5



20

Los aminoheterociclos XXX, que son intermedios útiles para la preparación de los compuestos de la Fórmula I, en donde Y = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, se pueden preparar de los cetoésteres XXV. La ciclización con hidrazina y la posterior oxidación con bromo producen piridazinonas XXVII. La cloración, el desplazamiento con hidrazina y la posterior hidrogenación proporcionan aminoheterociclos XXX, que son un subconjunto específico de compuestos III en el Esquema I. Como tales, estos aminoheterociclos son útiles para la preparación de los compuestos de la Fórmula I.

Esquema 6



## 5 Ejemplos

Los siguientes compuestos de la invención se prepararon, se aislaron y se caracterizaron con los métodos descritos en la presente. Muestran un alcance parcial de la invención y no pretenden limitar el alcance de esta. En los procesos experimentales, las relaciones de la solución expresan una relación en volumen, a menos que se indique lo contrario. Los desplazamientos químicos de RMN ( $\delta$ ) se indican en partes por millón (ppm). Los productos se analizaron mediante HPLC analítica de fase inversa usando los siguientes métodos:

Método A: Columna: ZORBAX® XDB-C18 3,5 micrómetros, 4,6 x 30 mm; fase móvil: A=MeOH:H<sub>2</sub>O:TFA (95:5:0,05), B=MeOH:H<sub>2</sub>O:TFA (5:95:0,05). Grad.: T=0: 100 % de disolvente A; T=2:100 % de disolvente B; tiempo de detención: 4 min. Flujo = 3,0 ml/min.

Método B: Columna: Agilent POROSHILL® 120; EC-C18, 2,7  $\mu$ m; 2,1 x 30 mm; fase móvil: disolvente A: 5 % de MeOH: 95 % de H<sub>2</sub>O + 0,1 % de AcOH; disolvente B: 95 % de MeOH: 5 % de H<sub>2</sub>O + 0,1 % de AcOH; grad.: T=0: 100 % de disolvente A; T=1:100 % de disolvente B; tiempo de detención: 4 min. Flujo = 1,0 ml/min.

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

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

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

Método F: columna ZORBAX® SB-Phenyl 3,5 micrómetros (4,6 x 50 mm) eluida a 3 ml/min con un gradiente de 2 min de 100 % de A a 100 % de B (A: 5 % de metanol, 94,95 % de agua, 0,05 % de TFA; B: 5 % de agua, 94,95 % de metanol, 0,05 % de TFA, UV 220 nm).

Método G: columna Waters BEH C18 (2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m); fase móvil A: 5:95 metanol:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 metanol:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 40 °C; gradiente: 0,5 min de retención a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 min, luego, una retención de 0,5 min a 100 % de B; flujo: 0,5 ml/min.

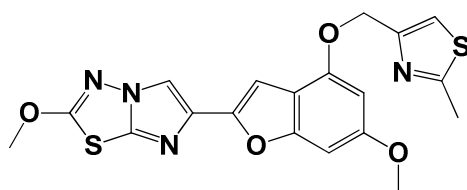
Método H: columna Waters BEH C18 (2,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m); fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 40 °C; gradiente: 0,5 min de retención a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 min, luego, una retención de 0,5 min a 100 % de B; flujo: 1 ml/min.

La purificación de los productos mediante HPLC preparativa de fase inversa se realizó usando el siguiente método:

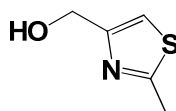
Método A: Columna: ZORBAX® SB-C18 PrepHT, 5 micrómetros, 21,2 x 100 mm; fase móvil: A=MeOH:H<sub>2</sub>O:TFA (5:95:0,05), B=MeOH:H<sub>2</sub>O:TFA (95:5:0,05). Grad.: 0 a 2 min: isocrático 25 % de disolvente B; gradiente de 8 min de 25 a 100 % de disolvente B; tiempo de detención = 15 min. Flujo = 20 ml/min, detección a UV 220 nm.

### Ejemplo 1

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



## 1A. (2-metiltiazol-4-il)metanol

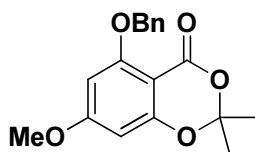


5

Una solución de éster etílico del ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico (1,26 g, 7,36 mmol) en éter etílico (10 ml) se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se trató con una solución de LAH (0,83 g, 21,9 mmol) en THF seco (30 ml) que se añadió gota a gota durante 10 min. Después de 3 horas, a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , la mezcla se inactivó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  sat. (ap. 20 ml). La mezcla se calentó hasta  $22\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se extrajo con éter etílico (4 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentraron para obtener un aceite. La filtración en un lecho de gel de sílice (3 x 7 cm) y la elución con acetato de etilo dio un aceite que se destiló para dar el material del título (0,664 g, 70 %) como un aceite que se cristalizó. B.p.  $60\text{-}70\text{ }^{\circ}\text{C}$  / 0,2 torr. HRMS (IEN) calc. para  $\text{C}_5\text{H}_8\text{NOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  130,0321, encontrado 130,0342. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  6,99 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 2,98 (amplio s, 1H), 2,68 (s, 3H).

15

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



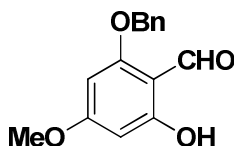
20

Una solución de 5-hidroxi-7-metoxi-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-ona (30,00 g, 0,134 mol, véase Kamisuki, S. et al. Tetrahedron 2004, 60, 5695-5700 para la preparación) en *N,N*-dimetilformamida (400 ml) se trató con carbonato de potasio anhidro en polvo (19,41 g, 0,14 mol) que se añadió de una vez. La mezcla resultante se agitó al vacío durante 10 min y luego se purgó con nitrógeno. El matraz de reacción se colocó en un baño de agua ( $22\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) y se trató con bromuro de bencilo (24,03 g, 0,14 mol), que se añadió gota a gota durante 15 min. La mezcla resultante luego se agitó a  $22\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 18 h (la TLC indicó que no hubo material de inicio restante). El sólido se filtró y se lavó con *N,N*-dimetilformamida. El filtrado se evaporó al vacío, y el aceite residual se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N frío, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Después de secarse en sulfato de magnesio anhidro, la evaporación del disolvente dio un jarabe espeso. La cristalización de acetato de etilo (50 ml) y hexano (150 ml) dio 35,17 g de 5-(benciloxi)-7-metoxi-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-ona como prismas incoloros grandes. La cromatografía de los licores madre en gel de sílice (4 x 13 cm, elución con tolueno - acetato de etilo 0-5 %) dio 6,64 g de material adicional para obtener un rendimiento total de 41,81 g (99 %). HRMS (IEN) calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  315,1227, encontrado 315,1386. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  1,68 (s, 6H), 3,77 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,04 (d,  $J = 2,03$  Hz, 1H), 6,15 (d,  $J = 2,03$  Hz, 1H), 7,27 (amplio t, 1H), 7,36 (amplio t, 2H), 7,52 (amplio d, 2H).

30

35

## 1C. 2-(benciloxi)-6-hidroxi-4-metoxibenzaldehído



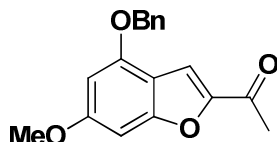
40

Una solución de 5-(benciloxi)-7-metoxi-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo 1B, 6,76 g, 21,5 mmol) en diclorometano (120 ml) se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se trató con 43 ml (64,5 mmol) de una solución 1,5 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno, que se añadió gota a gota durante 20 min. La mezcla resultante se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de metanol (5 ml), que se añadió gota a gota durante 15 min, seguido de ácido clorhídrico 1 N (50 ml), que se añadió gota a gota durante 15 min. El baño de enfriamiento se retiró, y se añadieron 150 ml adicionales de ácido clorhídrico 1 N durante 20 min. Luego, la mezcla se agitó a  $22\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2 h y se diluyó con diclorometano (400 ml). La fase orgánica se recolectó, y la fase acuosa (pH  $\sim$  1) se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con

45

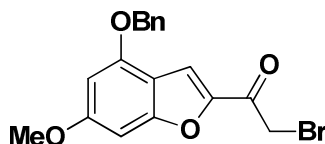
salmuera, se secaron en sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El aceite residual se diluyó con tetrahidrofurano (70 ml), se trató con 10 ml de ácido clorhídrico 0,1 N y se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío para obtener un aceite transparente. La cromatografía en gel de sílice (4 x 13 cm, elución con tolueno) dio 4,08 g (73 % de rendimiento) del aldehído del título como un aceite transparente que se solidificó en reposo. CL (Método C): 2,237 min. HRMS (IEN) calc. para  $C_{15}H_{15}O_4$   $[M+H]^+$   $m/z$  259,0965, encontrado 259,1153. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 600 MHz)  $\delta$  3,80 (s, 3H), 5,07 (s, 2H), 5,97 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 6,01 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,3 - 7,4 (m, 5 H), 10,15 (s, 1H), 12,49 (s, 1H).

10 1D. 1-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)etanona



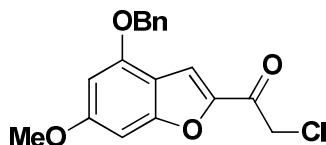
Una solución de 2-(benciloxi)-6-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (Ejemplo 1C, 3,46 g, 13,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) se trató con carbonato de cesio anhidro en polvo (4,58 g, 14,05 mmol), que se añadió de una vez. La mezcla resultante se agitó al vacío durante 10 min y luego se purgó con nitrógeno. El matraz de reacción se colocó en un baño de agua (22 °C) y se trató con cloroacetona (1,74 g, 18,7 mmol), que se añadió gota a gota durante 5 min. La mezcla resultante luego se agitó a 22 °C durante 18 h (la TLC indicó que no hubo aldehído de inicio restante y que se formó el intermedio aldehído alquilado). El sólido se filtró y se lavó con *N,N*-dimetilformamida. El filtrado se evaporó al vacío, y el aceite residual se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N frío, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Después de secarse en sulfato de magnesio anhidro, la evaporación del disolvente dio un jarabe espeso. Este jarabe se diluyó con tetrahidrofurano (50 ml) y acetato de etilo (50 ml), se trató con monohidrato de ácido *p*-toluensulfónico (0,2 g) y se agitó a 20 °C durante 1 h (la TLC indicó la ciclización completa del intermedio aldehído alquilado en benzofurano). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Después de secarse en sulfato de magnesio anhidro, la evaporación del disolvente dio un jarabe espeso. La cromatografía en gel de sílice (4 x 12 cm, elución con tolueno - acetato de etilo 2-4 %) dio 3,51 g (88 % de rendimiento) del benzofurano del título como un sólido de color amarillo. La recrystalización de acetato de etilo (10 ml) y hexano (20 ml) dio el material del título como prismas amarillos grandes (3,15 g). CL (Método D): 2,148 min. HRMS (IEN) calc. para  $C_{18}H_{17}O_4$   $[M+H]^+$   $m/z$  297,1121, encontrado 297,1092. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 600 MHz)  $\delta$  2,51 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 6,37 (d,  $J = 1,77$  Hz, 1H), 6,63 (amplio s, 1H), 7,34 (amplio t, 1H), 7,39 (amplio t, 2H), 7,44 (amplio d, 2H), 7,55 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1H).

35 1E. 1-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-bromoetanona



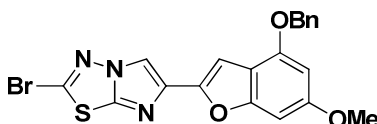
Un matraz de tres bocas de 250 ml se equipó con una barra agitadora magnética, se purgó con una atmósfera de nitrógeno y se cargó con tetrahidrofurano anhidro (25 ml), y luego con 9,3 ml (9,3 mmol) de una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano. La mezcla se enfrió a -78 °C y se trató con una solución de 1-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)etanona (Ejemplo 1D, 2,40 g, 8,1 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), que se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla resultante luego se agitó a -78 °C durante 45 min. Luego se añadió gota a gota clorotrimetilsilano (1,18 ml, 9,31 mmol) durante 5 min, y la solución resultante se agitó a -78 °C durante otros 20 min. El baño de enfriamiento luego se retiró, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición a una solución fría de acetato de etilo (200 ml), bicarbonato de sodio saturado (30 ml) y hielo. La fase orgánica se secó rápidamente en sulfato de magnesio anhidro (agitación magnética) y se evaporó al vacío para obtener el sililenoéter como un aceite que se coevaporó con tolueno (20 ml). El sililenoéter se disolvió en tetrahidrofurano seco (40 ml), se enfrió a -20 °C y se trató con bicarbonato de sodio sólido (0,10 g), seguido de *N*-bromosuccinimida (1,44 g, 8,1 mmol), que se añadió en pequeñas porciones durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C durante 2 h y luego se inactivó mediante la adición de acetato de etilo (300 ml) y bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se evaporó para obtener un aceite de color naranja. La cromatografía en gel de sílice (4 x 12 cm, elución con tolueno - acetato de etilo 0-5 %) dio 2,62 g (86 % de rendimiento) de la bromometilcetona del título como un sólido de color amarillo. La recrystalización de acetato de etilo (10 ml) y hexano (20 ml) dio prismas amarillos (2,30 g). CL (Método E): 1,977 min. HRMS (IEN) calc. para  $C_{18}H_{16}BrO_4$   $[M+H]^+$   $m/z$  375,0226, encontrado 375,0277. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 600 MHz)  $\delta$  3,84 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,38 (d,  $J = 1,76$  Hz, 1H), 6,64 (amplio s, 1H), 7,35 (amplio t, 1H), 7,40 (amplio t, 2H), 7,44 (amplio d, 2H), 7,70 (s, 1H).

## 1EE. 1-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-cloroetanona



- 5 Se añadió dicloroyodato de benciltrimetilamonio (117 g, 169 mmol) a una solución de 1-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)etanona (Ejemplo 1D, 50 g, 170 mmol) en THF (500 ml) en un matraz de fondo redondo de 1 l, de múltiples cuellos en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, se enfrió a 0 °C y se inactivó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> al 10 %. La capa orgánica se lavó con una solución de tiosulfato de sodio 1 M, agua y salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío (temperatura del baño
- 10 <45 °C). El residuo se trituró con EtOAc al 5 % en éter de petróleo y se secó para obtener la clorometilcetona del título como un sólido de color amarillo pálido (48 g, 130 mmol, 78 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,84–3,82 (d, J = 4,5 Hz, 3H) 4,98 (s, 2H), 5,27(s, 2H), 6,62 –6,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,92–6,93 (m, 1H), 7,54–7,36 (m, 5H), 8,10–8,09 (d, J = 3 Hz, 1H); EM *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 331,0.

## 15 1F. 6-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

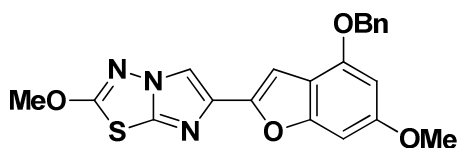


- 20 Una mezcla de 1-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-bromoetanona (Ejemplo 1E, 3,00 g, 8,0 mmol) y 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1,65 g, 9,16 mmol) en isopropanol (100 ml) se calentó en un matraz de presión equipado con una barra agitadora magnética a 78-80 °C durante 18 h (homogénea después de 20 min y, luego, se formó un precipitado después de 2 h). La mezcla enfriada luego se transfirió a cinco viales de 20 ml para microondas y se calentó en un aparato de microondas a 150 °C durante 30 min. Cada vial se diluyó con diclorometano (250 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (25 ml) y salmuera (25 ml) y se secó en sulfato de magnesio anhidro. Las
- 25 fracciones se combinaron y se concentraron al vacío. La cromatografía del sólido residual de color naranja pardo en gel de sílice (4 x 10 cm, elución lenta con diclorometano debido a la escasa solubilidad) dio 2,96 g del imidazotiadiazol del título contaminado con 1-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)etanona. El material sólido se trituró con acetato de etilo (20 ml), se filtró, se lavó con acetato de etilo (10 ml) y se secó al vacío para dar 2,34 g (64 % de rendimiento) del imidazotiadiazol puro del título como un sólido de color blanquecino que se usa como tal
- 30 en la siguiente etapa. CL (Método E): 2,188 min. HRMS (IEN) calc. para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 456,00175, encontrado 456,00397. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ 3,82 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 6,38 (d, J = 1,67 Hz, 1H), 6,66 (amplio s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,31 (amplio t, 1H), 7,38 (amplio t, 2H), 7,45 (amplio d, 2H), 8,02 (s, 1H).

- 35 De manera alternativa, el Ejemplo 1F, 6-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol, se preparó de la siguiente manera:

- 40 En un matraz de tres bocas de 1000 ml equipado con una barra agitadora magnética y purgado con una atmósfera de nitrógeno, se colocó NMP seca (200 ml) y luego 1-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-cloroetanona (Ejemplo 1EE, 50 g, 150 mmol) y 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (27,2 g, 151 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 8 h. La TLC (8:2 diclorometano/éter de petróleo) y la CL/EM mostraron un material no ciclizado como intermedio (*m/z* 476), y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo marrón espeso se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (de 0 a 100 % de diclorometano en éter de petróleo) para obtener un sólido de color pardo. Este material se trituró con EtOAc y se secó para obtener el imidazotiadiazol del título (24 g, 50 mmol, 33 %) como un sólido de color pardo claro. (Véase el procedimiento descrito anteriormente para los datos analíticos).

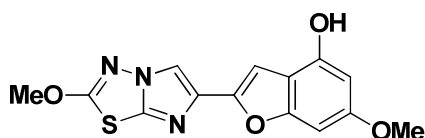
## 50 1G. 6-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



Una solución de 6-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (Ejemplo 1F, 2,30 g, 5,04 mmol) en una mezcla de diclorometano (180 ml) y metanol (45 ml) se trató a 22 °C con 4,2 ml de una solución

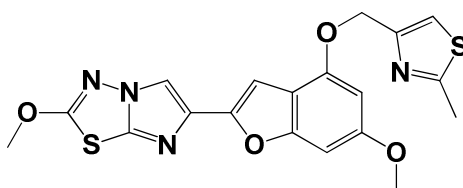
de 25 % en peso de metóxido de sodio en metanol (0,2 mmol), que se añadió en una porción. Se añadió más metanol (45 ml), y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 25 ml de ácido clorhídrico 1 N, seguido de 20 ml de bicarbonato de sodio saturado. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se diluyó con diclorometano (400 ml), se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. La cromatografía del residuo en gel de sílice (3 x 10 cm, elución con diclorometano-acetato de etilo 0-4 %) dio 1,70 g (83 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido de color blanco. Este material se recristalizó de acetato de etilo (30 ml por gramo, 80 % de recuperación) para obtener agujas de color blanco. CL (Método D): 2,293 min. HRMS (IEN) calc. para  $C_{21}H_{18}N_3O_4S$   $[M+H]^+$   $m/z$  408,1013, encontrado 408,1024. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 600 MHz)  $\delta$  3,81 (s, 3H), 4,18 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 6,37 (d,  $J = 1,75$  Hz, 1H), 6,67 (amplio s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,31 (amplio t, 1H), 7,37 (amplio t, 2H), 7,45 (amplio d, 2H), 7,81 (s, 1H).

1H. 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol



Una mezcla de 6-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (Ejemplo 1G, 1,250 g, 3,06 mmol) y pentametilbenceno (3,17 g, 21,4 mmol) en diclorometano (200 ml) se enfrió a  $-78$  °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se trató inmediatamente (para evitar la cristalización) con 18,2 ml (8 mmol) de una solución 1 M de tricloruro de boro en diclorometano, que se añadió gota a gota durante 3 min. La mezcla resultante se agitó a  $-78$  °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución de bicarbonato de sodio (6 g) en agua (100 ml), que se añadió en una porción. El baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido formado se filtró, y se lavó sucesivamente con agua (50 ml) y diclorometano (50 ml). La torta de filtro se empapó con etanol anhidro (15 ml) y luego se secó succionando. El sólido de color blanco obtenido se secó al vacío durante 24 h para dar 0,788 g (80 % de rendimiento) del material puro del título ( $> 95$  % mediante HPLC). El filtrado combinado y los lavados se diluyeron con diclorometano (600 ml) y se agitaron en un baño de agua caliente hasta que la fase orgánica se volvió transparente, sin sólidos aparentes en suspensión. La fase orgánica se recolectó, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se filtró rápidamente mientras aún estaba caliente. El filtrado se evaporó, y el residuo (producto y pentametilbenceno) se trituró con tolueno (20 ml), el sólido se recolectó y se lavó con tolueno (20 ml) para dar 0,186 g (19 % de rendimiento, 99 % de rendimiento combinado) del material del título como un sólido de color tostado ( $> 95$  % mediante HPLC). CL (Método E): 1,444 min. HRMS (IEN) calc. para  $C_{14}H_{12}N_3O_4S$   $[M+H]^+$   $m/z$  318,0543, encontrado 318,0578. RMN  $^1H$  ( $DMSO-d_6$ , 600 MHz)  $\delta$  3,71 (s, 3H), 4,16 (s, 3H), 6,21 (d,  $J = 1,87$  Hz, 1H), 6,61 (amplio s, 1H), 6,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,96 (s, 1H).

35 **Ejemplo 1. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-metilthiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

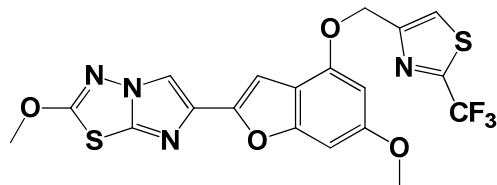


Una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,100 g, 0,315 mmol) y trifenilfosfina (0,123 g, 0,47 mmol) se mantuvo al vacío durante 10 minutos. La mezcla se purgó con nitrógeno y luego se cargó con THF seco (8 ml) y (2-metilthiazol-4-il)metanol (Ejemplo 1A, 0,049 g, 0,38 mmol). La mezcla se calentó a  $50$  °C y se sometió a ultrasonido durante 5 minutos. La mezcla enfriada se trató con una solución de DIAD (0,096 g, 0,47 mmol) en THF seco (2 ml), que se añadió gota a gota en tres porciones durante 20 minutos. La mezcla se volvió homogénea después de 40 min y se agitó a  $22$  °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (250 ml), se lavó con bicarbonato de sodio sat. y salmuera, y se secó en  $MgSO_4$  anhidro. La evaporación dio un residuo semisólido que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2,5 x 10 cm, diclorometano/EtOAc 8:2) para dar el material del título (0,103 g, 76 %) como cubos de color blanco. CL (Método A): 2,224 min. HRMS (IEN) calc. para  $C_{19}H_{17}N_4O_4S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  429,0686, encontrado 429,0605. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 600 MHz)  $\delta$  7,82 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,39 (d,  $J = 1,89$  Hz, 1H), 5,25 (d,  $J=0,9$  Hz, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).

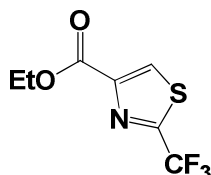
## Ejemplo 2

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

55



## 2A. 2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxilato de etilo

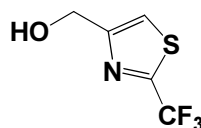


5

Una mezcla de 2,2,2-trifluoroacetamida (7,12 g, 63 mmol) y reactivo de Lawesson (15,3 g, 37,8 mmol) en THF (60 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con bromopiruvato de etilo (8,0 ml, 63 mmol). La reacción se agitó a reflujo durante 18 horas más, luego se concentró al vacío y se diluyó con acetato de etilo. Esta mezcla se lavó con agua (1x) y salmuera (1x), se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (8 x 11 cm, tolueno, la segunda vez con 120 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para dar el material del título (4,47 g, 32 %) como un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,37 (s, 1H), 4,45 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 1H).

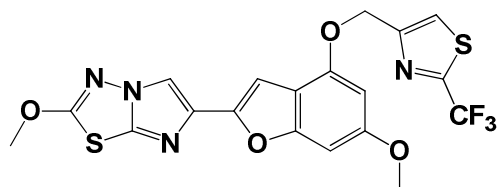
15

## 2B. (2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metanol



20 Se hizo reaccionar 2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 2A, 1,50 g, 6,66 mmol) como se describe en el Ejemplo 1A y se obtuvo el material del título deseado (0,95 g, 78 %) como un aceite transparente después de la destilación (b.p.: 55-65 °C /0,2 torr). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,47 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,25 (amplio s, 1H).

25 **Ejemplo 2. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**



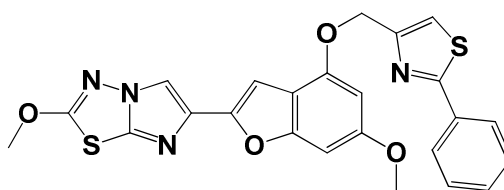
30 Se hicieron reaccionar 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,100 g, 0,315 mmol) y (2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metanol (Ejemplo 2B, 0,075 g, 0,409 mmol) como se describe en el Ejemplo 1 para dar el material del título (0,070, 46 %) después de la cristalización en AcOEt. CL (Método B): 2,448 min. HRMS (IEN) calc. para C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z 483,0403, encontrado 483,0411. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ 7,82 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,39 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 5,25 (d, J=0,9 Hz, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).

35

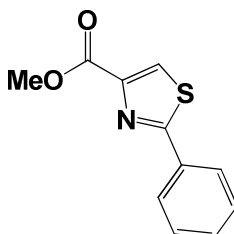
**Ejemplo 3**

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





3A. 2-feniltiazol-4-carboxilato de metilo



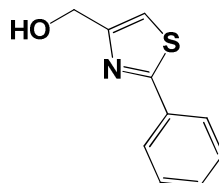
5

Una solución de benzotioamida (4,0 g, 29,2 mmol) en THF (80 ml) se trató gota a gota con bromopiruvato de metilo (7,6 g, 39 mmol) y se calentó a reflujo durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (1x) y salmuera (1x), y se secó en sulfato de magnesio anhidro. El residuo obtenido después de la concentración se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (4,5 x 11 cm, 20 % AcOEt/tolueno) y luego se purificó por segunda vez con 20 % AcOEt/hexano. El material del título se obtuvo después de la concentración como un aceite de color amarillo (5,25, 77 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,14 (s, 1H) 8,00 (m, 2H) 7,46-7,42 (m, 3H) 4,43 (c, J=7,0 Hz, 2H) 1,42 (t, J=7,3 Hz, 3H).

10

3B. (2-feniltiazol-4-il)metanol

15

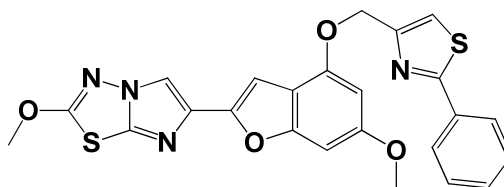


20

25

En un matraz de fondo redondo, de 250 ml, se disolvió 2-feniltiazol-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 3A, 1,50 g, 6,43 mmol) en éter etílico (40 ml). La solución se enfrió a -78 °C y se trató con hidróxido de litio y aluminio (0,75 g, 19,76 mmol) en porciones durante 20 minutos. La reacción se agitó a -78 °C durante 3,5 horas, y luego se trató con 20 ml de una solución saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La reacción alcanzó temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N (1x) y salmuera (1x), se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (3 x 12 cm, 30 % acetato de etilo/diclorometano) para obtener un aceite de color amarillo pálido (1,06 g), que luego se destiló (balón a balón, punto de ebullición: 110-120 °C/0,2 torr) y se obtuvo el material del título (0,88 g, 72 %) como un aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,95-7,90 (m, 2H) 7,45-7,40 (m, 3H) 7,16 (s, 1H) 4,82 (s, 2H) 2,34 (amplio s, 1H).

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



30

35

40

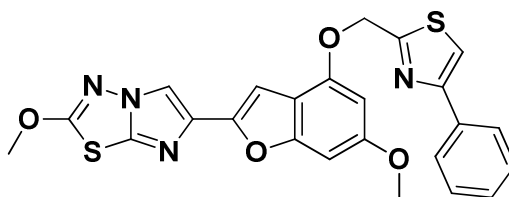
Una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,800 g, 2,52 mmol), trifenilfosfina (0,992 g, 3,78 mmol) y (2-feniltiazol-4-il)metanol (Ejemplo 3B, 0,555 g, 2,90 mmol) en un matraz de 200 ml equipado con un embudo de adición se mantuvo al vacío durante 10 minutos. Luego la mezcla se purgó con nitrógeno y se le agregó tetrahidrofurano seco (60 ml, destilado sobre hidruro de litio y aluminio). La solución se calentó a ~ 50 °C y luego se sometió a ultrasonido durante 5 min. La mezcla heterogénea enfriada se trató a 22 °C con una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,663 g, 3,28 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml), que se añadió gota a gota durante 2,5 h. La reacción se volvió homogénea (amarillo pálido) al final de la adición. Luego, la mezcla se agitó durante 2,5 h más (5 h en total). La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (400 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y salmuera, y se secó (sulfato de magnesio anhidro). La

evaporación dio un sólido de color blanco que se sometió a cromatografía en gel de sílice (3 x 12 cm, elución con diclorometano - acetato de etilo 98,5:1,5 a 97:3). Las fracciones se recolectaron y se evaporaron para dar el compuesto deseado (1,40 g) como un sólido de color blanco, contaminado con hidrazida mediante TLC. La cristalización en acetato de etilo (40 ml) dio el material puro del título (0,838 g, 68 %) como un sólido de color blanco.

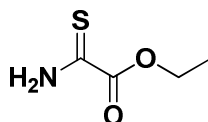
5 Los licores madre (0,475 g) se sometieron a cromatografía en gel de sílice (3 x 12 cm, elución con diclorometano - acetato de etilo 98,5 : 1,5 a 97 : 3) para dar, después de la cristalización de acetato de etilo (30 ml), el compuesto deseado adicional (0,160 g, 13 %, 81 % en total) como un sólido de color blanco. CL (Método C): 2,474 min. HRMS (IEN) calc. para C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 491,0842, encontrado 491,0865. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 3,85 (s, 3H) 4,21 (s, 3H) 5,33 - 5,55 (m, 2H) 6,48 (d, *J*=1,96 Hz, 1H) 6,72 (dd, *J*=1,96, 0,78 Hz, 1H) 7,12 (s, 1H) 7,36 - 7,39 (m, 1H) 7,41 - 7,50 (m, 3H) 7,86 (s, 1H) 7,95 - 8,02 (m, 2H).

#### Ejemplo 4

15 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((4-feniltiazol-2-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

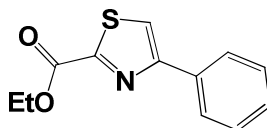


4A. 2-amino-2-tioacetato de etilo



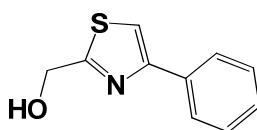
20 Una solución de 2-amino-2-oxoacetato de etilo (5,00 g, 42,7 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se trató con reactivo de Lawesson en polvo (mortero y pistilo) (9,50 g, 23,49 mmol), y la solución de color naranja transparente resultante se calentó a reflujo (temperatura del baño 85 °C) durante 4 h (se formó el producto de TLC con un mayor R<sub>f</sub> con parte del material de inicio restante). La mezcla enfriada se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo (400 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, y se secó en sulfato de magnesio anhidro. La evaporación dio un sólido naranja que se sometió a cromatografía en gel de sílice (3 x 10 cm, elución con tolueno - acetato de etilo 9:1) y proporcionó el material del título (3,189 g, 56 %) como un sólido de color amarillo. CL (Método C): 0,816 min. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 1,41 (t, *J*=7,0 Hz, 3H), 4,38 (c, *J*=7,0 Hz, 2H), 7,69 (amplio s, 1H) 8,24 (amplio s, 1H).

4B. 4-feniltiazol-2-carboxilato de etilo



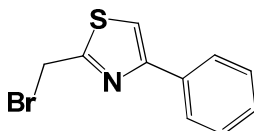
35 Una mezcla de 2-bromo-1-feniletanona (1,790 g, 8,99 mmol) y 2-amino-2-tioacetato de etilo (Ejemplo 4A, 1,20 g, 9,01 mmol) en benceno (80 ml) y etanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se dividió en acetato de etilo (300 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El aceite transparente residual se sometió a cromatografía en gel de sílice (4 x 10 cm, elución con tolueno-acetato de etilo 0-2-4 %) para obtener un aceite de color amarillo (1,588 g). Este se destiló al vacío (punto de ebullición: 105-115 °C/0,1 torr, destilación de balón a balón, temperatura del baño de aire) para dar el material del título (1,409 g, 67 %) como un jarabe de color amarillo pálido que al solidificarse se convirtió en un sólido casi incoloro en reposo. CL (Método C): 2,009 min. HRMS (IEN) calc. para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 234,0583, encontrado 234,0597. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 1,48 (t, *J*=7,2 Hz, 3H), 4,52 (c, *J*=7,2 Hz, 2H), 7,35 - 7,49 (m, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,93 - 8,00 (m, 2H).

4C. 2-(hidroximetil)-4-feniltiazol



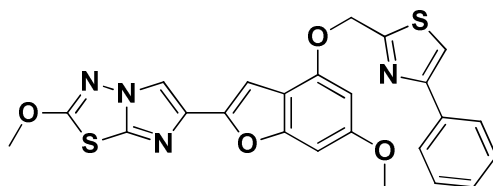
Una solución de 4-feniltiazol-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 4B, 1,300 g, 5,57 mmol) en éter dietílico (60 ml) en un matraz de 500 ml en una atmósfera de nitrógeno se enfrió a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  (hielo seco - agua - baño de cloruro de calcio) y se trató con  $\text{LiAlH}_4$  sólido (0,40 g, 10,54 mmol) que se añadió de una vez. La mezcla se agitó a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2,5 h. La reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de acetato de etilo (1 ml) y agua (0,4 ml), seguido de hidróxido de sodio acuoso al 15 % (0,4 ml) y agua (1,2 ml). Luego el baño se retiró, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 min. El sólido formado se filtró y se lavó con éter (50 ml). El filtrado y el lavado combinados se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron en sulfato de magnesio anhidro. La evaporación dio un aceite de color amarillo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2,5 x 8 cm, elución con tolueno - acetato de etilo 9 : 1, 8 : 2 a 7 : 3). Luego el aceite de color amarillo claro resultante (0,931 g) se destiló al vacío (punto de ebullición:  $105\text{-}110\text{ }^{\circ}\text{C}/0,1$  torr, balón a balón, temperatura del baño de aire) para dar el material del título (0,918 g, 86 %) como un jarabe incoloro. CL (Método C): 1,672 min. HRMS (IEN) calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  192,0478, encontrado 192,0508. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 2,90 (amplio t, 1H), 5,02 (d,  $J=4,30$  Hz, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,39 - 7,45 (m, 2H), 7,46 (d,  $J=0,8$  Hz, 1H), 7,85 - 7,92 (m, 2H).

#### 4D. 2-(bromometil)-4-feniltiazol



Una solución de (4-feniltiazol-2-il)metanol (Ejemplo 4C, 0,530 g, 2,77 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  (baño de hielo) y se trató con  $\text{PBr}_3$  (0,118 ml, 1,247 mmol), que se añadió gota a gota durante 2 min. Inmediatamente se formó una goma pesada de color blanco. Después de 10 min, el baño se retiró, y la solución se agitó a  $22\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo ( $\sim 10$  g) y se vertió en una mezcla de acetato de etilo (150 ml) y bicarbonato de sodio saturado (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo sólido se sometió a cromatografía en gel de sílice (2,5 x 6 cm, elución con tolueno) para dar el material del título (0,561 g, 80 %) como un aceite de color amarillo claro que se solidificó en el congelador y se convirtió en un sólido de color amarillo pálido. CL (Método C): 2,062 min. HRMS (IEN) calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrNS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  253,9634, encontrado 253,9655. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 4,81 (s, 2H), 7,34 - 7,39 (m, 1H), 7,41 - 7,47 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,86 - 7,92 (m, 2H).

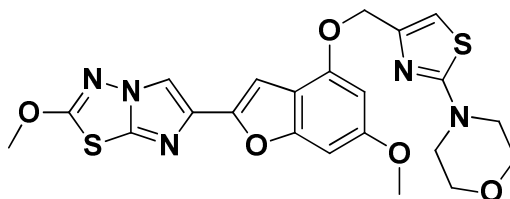
#### Ejemplo 4. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((4-feniltiazol-2-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



Una suspensión de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,080 g, 0,252 mmol) y 2-(bromometil)-4-feniltiazol (0,128 g, 0,504 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se mantuvo al vacío (10 mbar) durante 5 minutos. Luego el matraz se purgó con nitrógeno, y se añadió de una vez carbonato de potasio anhidro recién convertido en polvo (mortero y pistilo) (0,105 g, 0,756 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente con unos pocos períodos de sonicación cortos ( $\sim 1$  min) durante 1 hora. La mezcla heterogénea se volvió casi homogénea (excepto por el carbonato de potasio) después de 10 min y se comenzó a precipitar de nuevo hasta volverse un sólido de color crema. La mezcla de reacción se inactivó con ácido clorhídrico 1 N (2 ml) y luego se dividió en diclorometano (150 ml) y bicarbonato de sodio saturado (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo sólido de color amarillo pálido se sometió a cromatografía en gel de sílice (2,5 x 6 cm, elución con diclorometano-acetato de etilo 0-2-5 %) para dar el material del título (0,116 g, 94 %) como un sólido de color amarillo pálido. La cristalización en acetato de etilo (12 ml) proporcionó el material del título (0,086 g) como un sólido de color amarillo pálido. CL (Método C): 2,474 min. HRMS (IEN) calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  491,0842, encontrado 491,0864. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 3,86 (s, 3H), 4,22 (s, 3H), 5,54 (s, 2H), 6,48 (d,  $J=1,96$  Hz, 1H), 6,75 (amplio d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,32 - 7,39 (m, 1H), 7,41 - 7,49 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,90 - 7,95 (m, 2H).

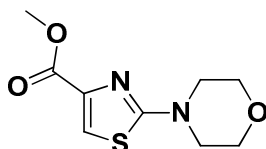
## Ejemplo 5

4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)morfolina



5

5A. 2-morfolinotiazol-4-carboxilato de metilo

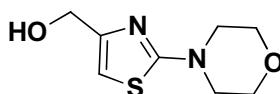


10

Una solución de 2-bromotiazol-4-carboxilato de metilo (0,20 g, 0,901 mmol) en THF (10 ml) se trató con morfolina (0,17 ml, 1,94 mmol) y se sometió a reflujo durante 18 h. Luego la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (1x) y salmuera (1x), se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2,5 x 10 cm, 50 % AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el material del título (0,192 g, 92 %) como un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,44 (s, 1H) 3,82 (s, 3H) 3,75 (m, 4H) 3,45 (m, 4H).

15

5B. (2-morfolinotiazol-4-il)metanol



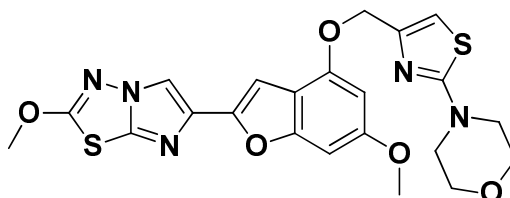
20

Una solución de 2-morfolinotiazol-4-carboxilato de metilo (0,76 g, 3,33 mmol) en éter etílico (20 ml) se trató con hidruro de litio y aluminio (0,38 g, 10,01 mmol) en porciones durante 10 min. La mezcla se agitó a -78 °C durante 4 horas, y luego se trató lentamente con acetato de etilo (10 ml) y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sat. (20 ml). La mezcla alcanzó temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (1x) y salmuera (1x), se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (3 x 10 cm, 25 % AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 100 % AcOEt) para dar el material del título como un sólido de color beis (0,458 g) que luego se destiló (balón a balón, 135-145 °C / 0,2 torr) y dio el producto deseado (0,455 g, 68 %) como un sólido de color blanco. CL (Método F): 0,873 min. HRMS (IEN) calc. para C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> m/z 201,07, encontrado 201,2. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 6,43 (s, 1H) 4,53 (d, J=3,9 Hz, 2H) 3,79 (m, 4H) 3,44 (m, 4H) 2,17 (s, 1H).

25

30

**Ejemplo 5.** 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)morfolina



35

Se añadieron 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,10 g, 0,315 mmol), trifenilfosfina (0,124 g, 0,473 mmol) y (2-morfolinotiazol-4-il)metanol (Ejemplo 5B, 0,086 g, 0,429 mmol) a un matraz de fondo redondo de 25 ml, y se purgaron al vacío y con nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano (8 ml), y la mezcla se trató con DIAD (0,083 g, 0,410 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se agitó a 22 °C durante 1 hora y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (1x) y salmuera (1x), se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (2,5 x 10 cm, 40 % de acetato de etilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), y el residuo obtenido después de la concentración se cristalizó en acetato de etilo para dar el material del título como cristales (0,083 g, 53 %) y como un sólido impuro amorfo del licor madre (0,169 g). CL (Método F): 2,474 min. HRMS (IEN) calc. para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z 500,1057, encontrado 500,1075. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,82 (s, 1H) 7,07 (s, 1H) 6,67 (d, J=2 Hz, 1H) 6,62 (s, 1H) 6,40 (d,

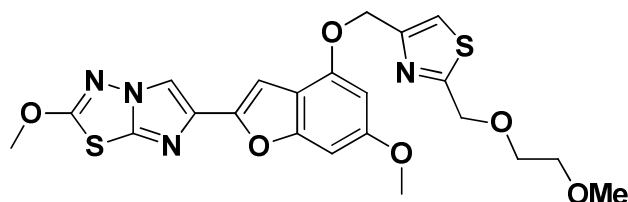
40

45

$J=1,5$  Hz, 1H) 5,10 (s, 2H) 4,19 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 3,81 (m, 4H) 3,46 (m, 4H).

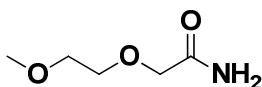
### Ejemplo 6

5 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-((2-metoxietoxi)metil)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



6A. 2-(2-metoxietoxi)acetamida

10



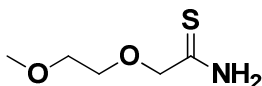
15

Una solución de ácido 2-(2-metoxietoxi)acético (5,0 g, 37,3 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) se trató con cloruro de oxalilo (9,5 ml, 109 mmol) y DMF (2 gotas), y la reacción se agitó durante 3 horas. Después de la evaporación al vacío, el residuo se coevaporó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x), luego se disolvió en THF (10 ml) y se trató gota a gota con una mezcla de hidróxido de amonio (12 ml), THF (25 ml) y agua (10 ml) durante 5 min. La reacción se agitó a 0-5 °C durante 30 min y luego a 22 °C durante 1 h. La reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lavó con agua (1x), HCl 1 N (1x),  $\text{NaHCO}_3$  sat. (1x) y salmuera (1x), se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. Como el producto parecía ser soluble en agua, la fase acuosa se evaporó al vacío y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 x 200 ml), se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para dar el material del título (3,59 g, 72 %) como un aceite que se solidificó. Este se destiló (balón a balón, 105-115 °C/0,2 torr) para dar el producto puro deseado (3,39 g) como un aceite transparente que al solidificarse se convirtió en un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 6,93 (muy amplio s, 1H), 5,43 (muy amplio s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,66 - 3,70 (m, 2H), 3,53 - 3,56 (m, 2H), 3,39 (s, 3H).

20

25

6B. 2-(2-metoxietoxi)etantioamida

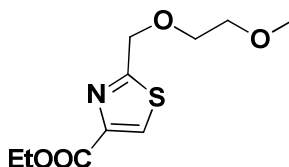


30

Una solución de 2-(2-metoxietoxi)acetamida (Ejemplo 6A, 3,39 g, 25,5 mmol) en THF (40 ml) se trató con reactivo de Lawesson (6,55 g, 16,19 mmol), y la reacción se sometió a reflujo durante 18 horas. Luego la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. (1x) y salmuera (1x). Las fases acuosas se extrajeron con acetato de etilo (2 x 200 ml), y los extractos orgánicos se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (3,5 x 11 cm, 30 %  $\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar el material del título (3,26 g, 86 %) como un aceite de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,58 (muy amplio s, 1H), 7,50 (muy amplio s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,66 - 3,69 (m, 2H), 3,53 - 3,56 (m, 2H), 3,39 (s, 3H).

35

6C. 2-((2-metoxietoxi)metil)tiazol-4-carboxilato de etilo

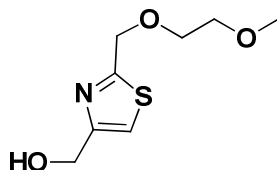


40

A una solución de 2-(2-metoxietoxi)etantioamida (Ejemplo 6B, 3,26 g, 21,85 mmol) en etanol (60 ml), se añadió gota a gota etilbromopiruvato (3,7 ml, 29,5 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (1x) y salmuera (1x), se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (3,5 x 10 cm, 30 % acetato de etilo/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar el material del título (4,36 g, 81 %) como un aceite. CL (Método F): 1,791 min. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,16 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,41 (c,  $J = 7,10$  Hz, 2H), 3,74 - 3,77 (m, 2H), 3,57 - 3,60 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 1,39 (t,  $J = 7,10$  Hz, 3H).

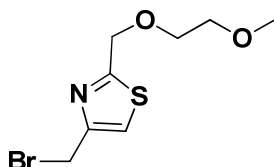
45

## 6D. (2-((2-metoxietoxi)metil)tiazol-4-il)metanol



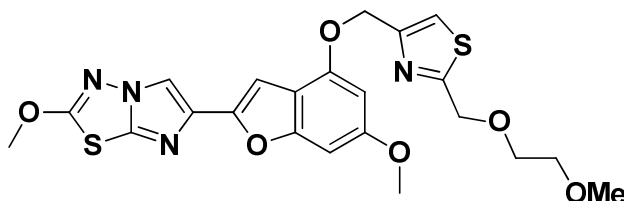
5 A una solución de 2-((2-metoxietoxi)metil)tiazol-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 6C, 2,27 g, 9,25 mmol) en éter (50 ml), se añadió en porciones hidruro de litio y aluminio (1,06 g, 27,9 mmol) durante 10 min a -78 °C. Luego, la reacción se agitó a 78 °C durante 1 h. Se añadió acetato de etilo (10 ml) a la reacción y luego agua (20 ml), y la reacción alcanzó temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N (1x) y salmuera (1x). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (2 x 300 ml), se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (3,5 x 10 cm, acetato de etilo) para dar el material del título (0,357 g, 19 %) como un aceite de color pardo. CL (Método F): 1,791 min. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,16 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,74 (amplio s, 2H), 3,7 - 3,75 (m, 2H), 3,54 - 3,61 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,28 (amplio s, 1H).

## 15 6E. 4-(bromometil)-2-((2-metoxietoxi)metil)tiazol



20 Una solución de (2-((2-metoxietoxi)metil)tiazol-4-il)metanol (0,35 g, 1,72 mmol) en éter (15 ml) se trató con PBr<sub>3</sub> (0,1 ml, 1,06 mmol) a temperatura ambiente. Se formó un precipitado. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (1x) y salmuera (1x), se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (3 x 10 cm, 20 % acetato de etilo/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el material del título (0,233 g, 51 %) como un aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,27 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,73 - 3,76 (m, 2H), 3,57 - 3,60 (m, 2H), 3,39 (s, 3H).

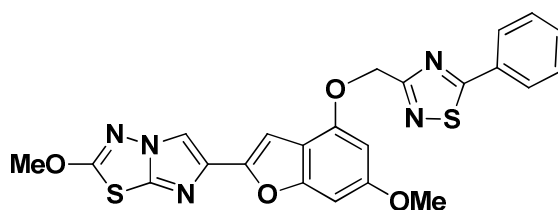
**Ejemplo 6. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-((2-metoxietoxi)metil)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**



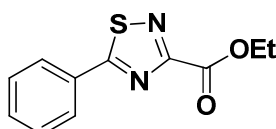
30 Una suspensión de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,10 g, 0,315 mmol) y 4-(bromometil)-2-((2-metoxietoxi)metil)tiazol (Ejemplo 6E, 0,10 g, 0,376 mmol) en DMF (5 ml) se purgó al vacío y con nitrógeno durante 10 minutos. Luego, la mezcla se trató con carbonato de potasio (0,10 g, 0,724 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua (1x) y salmuera (1x), se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2,5 x 10 cm, 50 % acetato de etilo/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el material del título que se cristalizó en acetato de etilo y proporcionó el material del título deseado (0,055 g, 35 %) junto con material no cristalizado (9 mg, 6 %). CL (Método F): 2,474 min. HRMS (IEN) calc. para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z 503,1054, encontrado 503,1066. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,82 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,68 (amplio s, 1H), 6,39 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,74 - 3,77 (m, 2H), 3,58 - 3,61 (m, 2H), 3,39 (s, 3H).

**Ejemplo 7**

45 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



7A. 5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-carboxilato de etilo

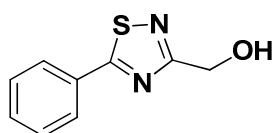


5

Una mezcla de 2-oxo-1,3,4-oxatiazol-5-carboxilato de etilo (publicación estadounidense n.º 2005/0096362) (1,5 g, 8,56 mmol) y benzonitrilo (4,37 ml, 42,8 mmol) en 1,2-diclorobenceno (15,42 ml, 137 mmol) se calentó a 160 °C durante 4 días. Luego, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó calentando la reacción a 75 °C en máximo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (100 % de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 3 % de EtOAc en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el material del título (0,064 g, 3 %). CL (Método B): 2,021 min. HRMS (IEN) calc. para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 235,0541, encontrado 235. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,01 - 8,09 (m, 1H), 7,49 - 7,59 (m, 2H), 4,56 (c, J=7,17 Hz, 1H), 1,50 (t, J=7,24 Hz, 1H).

10

15 7B. (5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-il)metanol



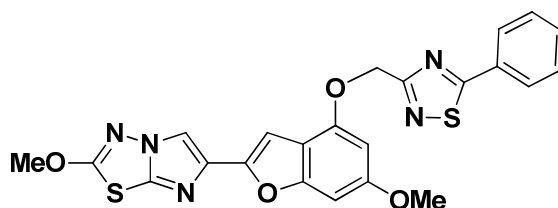
A una solución de 5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 7A, 230 mg, 0,982 mmol) en etanol anhidro (3 ml, 51,4 mmol) se añadió NaBH<sub>4</sub> (149 mg, 3,93 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 30 min, luego se añadió HCl 1 N (1 ml), y se evaporó etanol. Se añadió diclorometano a la reacción y luego salmuera, y esto se extrajo con diclorometano (3x). Las capas orgánicas se secaron en sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (100 % de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hasta 10 % de EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el material del título (25 mg, 13 %). CL (Método B): 1,858 min. CLEM (APCI) calc. para C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 193,04, encontrado 193,0. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,89 - 8,03 (m, 2H), 7,46 - 7,62 (m, 3H), 4,99 (d, J=5,87 Hz, 2H), 2,81 (t, J=6,06 Hz, 1H)

20

25

**Ejemplo 7. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

30



Se colocaron 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 8,25 mg, 0,026 mmol) y (5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-il)metanol (Ejemplo 7B, 5 mg, 0,025 mmol) en un matraz que se purgó con N<sub>2</sub>. Se añadió THF seco (4 ml), y a esta suspensión resultante se añadió tri-n-butilfosfina (0,017 ml, 0,065 mmol); se añadió gota a gota una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (16,57 mg, 0,065 mmol) en THF seco (2,5 ml) mediante una bomba de jeringa durante 2 h. La suspensión resultante se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente, en cuyo momento la CL mostró que no había material de inicio restante. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 0,2 N, NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. y salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (50 % diclorometano/hexanos a 100 % diclorometano a 1 % EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 7 % EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) y se liofilizó en MeCN/agua para dar el material del título (6,2 mg, 49 %). CL (Método B): 2,615 min. HRMS (IEN) calc. para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 492,0795, encontrado 492,0828. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,00 (dd, J=8,02, 1,37 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 6,71 - 6,75 (m, 1H), 6,51 (d, J=1,57 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

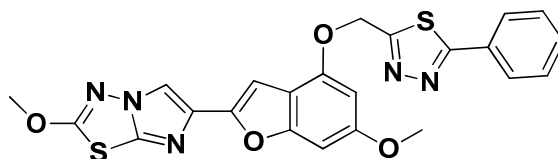
35

40

45

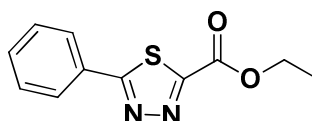
**Ejemplo 8**

2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



5

8A. 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo

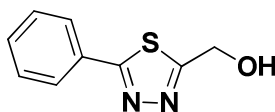


10

A una solución de 2-(2-benzoilhidrazinil)-2-oxoacetato de etilo (1 g, 4,23 mmol) en THF seco (5 ml, 61,0 mmol) se añadió el reactivo de Lawesson (1,079 g, 2,67 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h sin ninguna reacción. La mezcla se calentó a 50 °C y luego se calentó a reflujo. Se añadió más reactivo de Lawesson (1,079 g, 2,67 mmol), y después de 16 h a reflujo, la reacción se había completado a la mitad. La mezcla se evaporó hasta secarse, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (50 % CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos hasta 100 % CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el material del título (0,35 g, 35 %). CL (Método B): 2,063 min, CLEM (APCI) calc. para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 235,05, encontrado 235,0. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 1,49 (t, *J*=1,00 Hz, 3H), 4,55 (c, *J*=1,00 Hz, 2H), 7,45 - 7,65 (m, 3H), 8,02 - 8,07 (m, 2H).

15

20 8B. (5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanol



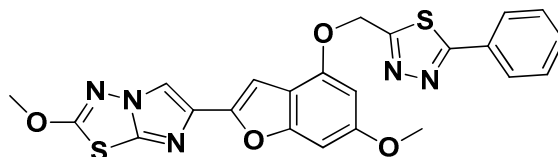
25

A una solución de 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (350 mg, 1,494 mmol) en metanol anhidro (5 ml, 124 mmol), se añadió NaBH<sub>4</sub> (226 mg, 5,98 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió AcOH (2 ml), y la reacción se concentró hasta secarse. El residuo se disolvió en EtOAc, salmuera y agua, y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. y salmuera, y se secaron en sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración y evaporación, el residuo se trituró con éter etílico para dar el material del título como un primer cultivo (150 mg, 52 %). CL (Método B): 2,022 min, CLEM (APCI) calc. para C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 193,04, encontrado 193,2. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,92 - 8,03 (m, 2H), 7,44 - 7,59 (m, 3H), 5,14 (amplio d, *J*=3,90 Hz, 2H), 2,63 (amplio s, 1H).

30

**Ejemplo 8. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

35



40

En un matraz de fondo redondo de 200 ml, se añadió benceno a 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 8B, 80 mg, 0,252 mmol) y 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 58,2 mg, 0,303 mmol), y la mezcla se sometió a ultrasonido durante 30 segundos y se concentró al vacío para retirar los rastros de agua en el material de inicio. Se añadió trifetilfosfina (99 mg, 0,378 mmol), y la mezcla se secó en alto vacío durante 10 min. Se añadió THF (40 ml), y la mezcla se sometió a ultrasonido / se calentó durante 5 min. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (68,6 µl, 0,353 mmol) en THF (4 ml) en aprox. 1 h, y la CL/EM indicó que la reacción no se había completado. Se añadió de nuevo azodicarboxilato de diisopropilo (2 gotas), y la mezcla se diluyó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. (1x) y salmuera (1x), se secó en MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (100 % CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hasta 15 % EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar un residuo que se trituró con MeCN y se dio el material del título (36 mg, 29 %). CL (Método A): 2,901 min. HRMS (IEN) calc. para C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 492,0722, encontrado 492,0806. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,96 - 8,02 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,45 - 7,55 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 6,73 - 6,78 (m, 1H), 6,48 (d, *J*=1,57 Hz, 1H),

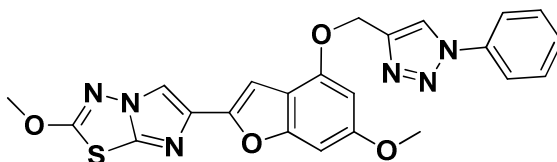
45



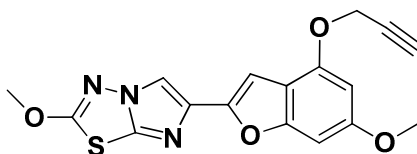
5,63 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

### Ejemplo 9

5 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

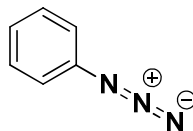


10 9A. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



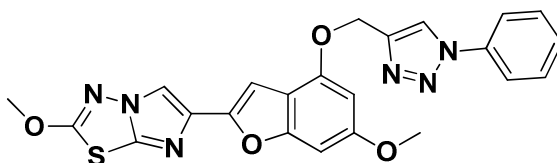
Una solución de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 205 mg, 0,646 mmol) en THF (10 ml) se trató, a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno, con alcohol de propargilo (0,096 ml, 1,615 mmol), tri-n-butilfosfina (0,398 ml, 1,615 mmol) y gota a gota durante un período de 25 min con una solución de 1,1'-(azodicarbonilo)dipiperidina (408 mg, 1,615 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se sometió a ultrasonido en un baño durante 30 min y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min más. La mezcla se disolvió en diclorometano (50 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. y salmuera, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). La evaporación del disolvente dio un sólido que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice ISCO para dar el material del título (180 mg, 0,507 mmol, 78 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,38 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,86 (dd, J=1,8, 1,0 Hz, 1H), 6,53 (d, J=1,6 Hz, 1H), 4,94 (d, J=2,7 Hz, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,77-3,84 (m, 3H), 3,60-3,66 (m, 1H).

25 9B. Azidobenceno



Una solución de anilina (500 mg, 5,37 mmol) en acetonitrilo (10 ml, 191 mmol) se enfrió en un baño de hielo y se trató con nitrito de *tert*-butilo (680 mg, 6,59 mmol) y gota a gota con TMS-N<sub>3</sub> (0,713 ml, 5,37 mmol). El baño de hielo se retiró, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente en N<sub>2</sub>. El acetonitrilo se evaporó cuidadosamente (NB: el azidobenceno también es volátil), y el residuo (750 mg) se hizo pasar a través de un lecho de gel de sílice (20 g) y se eluyó con éter de petróleo (35-55 °C). La evaporación del disolvente dio el material del título como un aceite (500 mg, 4,20 mmol, 78 % de rendimiento) que aún contenía rastros del disolvente, como lo indica la RMN <sup>1</sup>H. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,32-7,41 (m, 2H), 7,12-7,19 (m, 1H), 7,01-7,09 (m, 2H).

35 **Ejemplo 9. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

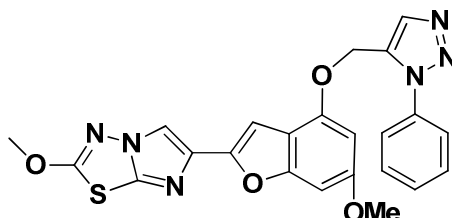


40 Una solución de 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (Ejemplo 9A, 20 mg, 0,056 mmol) y azidobenceno (Ejemplo 9B, 19 mg, 0,159 mmol) en DMF (4 ml, 51,7 mmol) se trató, a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno, con (*R*)-2-((*S*)-1,2-dihidroxietil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-olato de sodio (8 mg, 0,040 mmol) y sulfato de cobre(II) pentahidrato (5 mg, 0,020 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas (reacción seguida de HPLC), luego se diluyó con diclorometano (60 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se evaporó, y el residuo sólido se trituroó con acetonitrilo (2 x 1 ml) y se liofilizó para dar el material del título (13 mg, 0,027 mmol, 49 % de rendimiento). CL (Método A):

2,213 min. HRMS (IEN) calc. para  $C_{23}H_{19}N_6O_4S$   $[M+H]^+$   $m/z$  475,1183, encontrado 475,1204. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 9,04 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,90-7,99 (m, 2H), 7,58-7,67 (m, 2H), 7,51 (tt,  $J=7,4, 1,2$  Hz, 1H), 6,97-7,03 (m, 1H), 6,83-6,88 (m, 1H), 6,71 (d,  $J=1,6$  Hz, 1H), 5,38 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

## 5 Ejemplo 10

2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

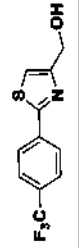

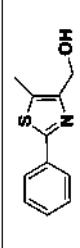

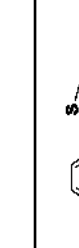
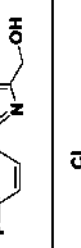
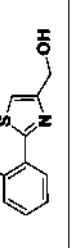
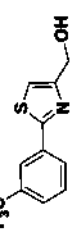
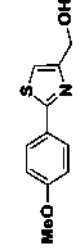






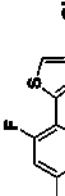


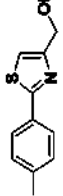

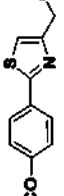

- 10 En un vial de 5 ml para microondas, se añadieron 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-(prop-2-in-1-ilo)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (Ejemplo 9A, 27 mg, 0,076 mmol), azidobenceno (Ejemplo 9B, 30 mg, 0,252 mmol), DMF anhidro (2,5 ml, 32,3 mmol) y  $(Cp^*RuCl)_4$  (12 mg) en una atmósfera de nitrógeno. El vial se tapó y se calentó a 110 °C durante 20 min en el aparato de microondas. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ISCO, se concentró y se trituró dos veces con metanol (2 x 1 ml). Al sólido se
- 15 añadieron acetonitrilo (2 ml) y agua (4 ml), y la mezcla se liofilizó durante el fin de semana para dar el material del título (5 mg, 10,54  $\mu$ mol, 14 % de rendimiento). CL (Método F): 2,480 min. HRMS (IEN) calc. para  $C_{23}H_{19}N_6O_4S$   $[M+H]^+$   $m/z$  475,1183, encontrado 475,1234. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,35 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,66-7,73 (m, 2H), 7,53-7,63 (m, 3H), 6,84 (dd,  $J=2,0, 0,8$  Hz, 1H), 6,75 (d,  $J=0,8$  Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

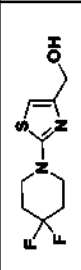

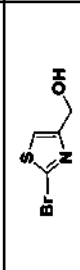
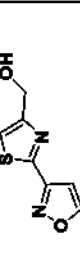
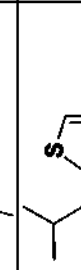
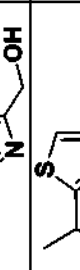

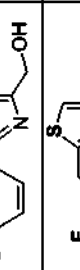
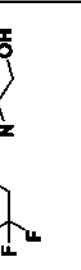
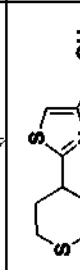
20

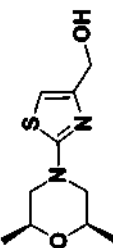

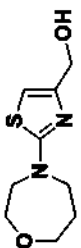
Preparación de alcoholes

Los siguientes alcoholes se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 3 a 8.

Estructura	Fórmula	Calc. $[M+H]^+$ $m/z$	Calc. $[M+H]^+$ - $H_2O$ $m/z$	CLEM $[M+H]^+$ $m/z$	CLEM $[M+H]^+$ - $H_2O$ $m/z$	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	RMN
	$C_{11}H_8F_3NOS$	260,04	242,04	260,00	242,00	1,943 / A	RMN $^1H$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 2H) 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H) 7,28 (s, 1H) 4,87 (d, J = 5,5 Hz, 2H) 2,31 (t, J = 5,5 Hz, 1H)
	$C_{11}H_{11}NOS$	206,0634	189,06	206,1	188,1	1,842 / A	RMN $^1H$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 7,78 (s, 1H) 7,70 - 7,75 (m, 1H) 7,30 - 7,36 (m, 1H) 7,23 - 7,27 (m, 1H) 7,16 - 7,19 (m, 1H) 4,84 (d, J = 5,5 Hz, 2H) 2,53 (t, J = 6,1 Hz, 1H) 2,42 (s, 3H)
	$C_{11}H_{11}NOS$	206,0634		206,0674		1,616 / C	RMN $^1H$ (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2,07 (t, J = 5,1 Hz, 1H) 2,46 (s, 3H) 4,83 (d, J = 5,1 Hz, 2H) 7,34 - 7,51 (m, 3H) 7,80 - 8,01 (m, 2H)
	$C_9H_{13}NO_2S$	200,074		200,077		1,139 / C	RMN $^1H$ (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 1,75 - 1,99 (m, 2H) 1,99 - 2,15 (m, 2H) 2,27 - 2,45 (m, 1H) 3,11 - 3,34 (m, 1H) 3,55 (td, J = 11,74, 1,96 Hz, 2H) 4,08 (ddd, J = 11,74, 4,11, 1,37 Hz, 2H) 4,76 (d, J = 5,87 Hz, 2H) 7,09 (d, J = 0,78 Hz, 1H)
	$C_{10}H_8FNOS$	210,04	192,03	210		1,607 / A	RMN $^1H$ (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 7,88 - 7,97 (m, 2H) 7,71 (t, J = 1,0 Hz, 1H) 7,10 - 7,18 (m, 2H) 4,91 (dd, J = 6,1, 1,0 Hz, 2H) 1,92 (t, J = 6,1 Hz, 1H)
	$C_{10}H_8ClNOS$					1,819 / A	RMN $^1H$ (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: RMN $^1H$ (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 8,15 - 8,2 (m, 1H) 7,45 - 7,5 (m, 1H) 7,3 - 7,41 (m, 3H) 4,85 (d, J = 5,9 Hz, 2H) 2,33 (t, J = 5,9 Hz, 1H)
	$C_{11}H_8F_3NOS$	260,0351		260,0362		1,987 / A	RMN $^1H$ (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 8,19 (s, 1H) 8,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 1H) 7,54 (amplio t, 1H) 7,24 (s, 1H) 4,83 (s, 2H) 2,58 (amplio s, 1H)
	$C_{11}H_{11}NO_2S$	222,0583		222,0591		1,712 / A	RMN $^1H$ (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,08 (s, 1H) 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 4,79 (d, J = 6,1 Hz, 2H) 3,84 (s, 3H) 2,31 (t, J = 6,1 Hz, 1H)
	$C_{11}H_{11}NO_2S$	222,0583		222,0598		1,659 / A	RMN $^1H$ (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 8,36 (dd, J = 8,8, 1,45 Hz, 1H) 7,35 - 7,40 (m, 1H) 7,21 (s, 1H) 7,06 (t, J = 7,8 Hz, 1H) 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H) 4,83 (d, J = 5,9 Hz, 2H) 4,01 (s, 3H) 2,34 (t, J = 5,9 Hz, 1H)

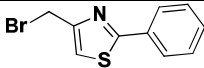
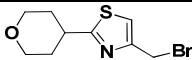
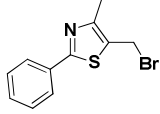
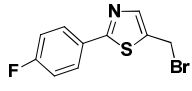
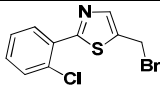
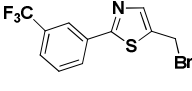
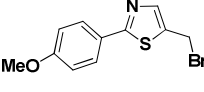
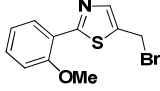
	C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> NOS	198,0947		198,0956		1,829 / F	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7,01 (s, 1H), 4,72 (amplio s, 2H), 2,91 - 3,0 (m, 1H), 2,56 (amplio s, 1H), 2,08 - 2,13 (m, 2H), 1,72 - 1,85 (m, 2H), 1,7 - 1,72 (m, 1H), 1,14 - 1,54 (m, 5H).
	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>					1,188 / F	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 6,34 (s, 1H), 4,51 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,41 - 3,44 (m, 4H), 2,17 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 1,59 - 1,68 (m, 6H).
	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	214,1009		214,1012		0,534 / F	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 6,40 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,48 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,50 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,75 (amplio s, 1H).
	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NOS	144,0478		144,0502		0,803 / C	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1,39 (t, J = 7,63 Hz, 3H), 2,90 - 3,15 (m, 3H), 4,74 (d, J = 5,87 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H).
	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> F <sub>2</sub> NOS	228,03	210,02	228	210		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 8,29 (td, J = 8,7, 6,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,33 (m, 1H), 6,92 - 7,05 (m, 2H), 4,86 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,32 (t, J = 6,1 Hz, 1H).
	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> FNOS	210,04	192,03	210	192	1,738 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7,65 - 7,74 (m, 2H), 7,41 (td, J = 7,9, 5,7 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,42 (t, J = 5,9 Hz, 1H).
	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> FNOS	210,04	192,03	210	192	1,741 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 8,21 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,31 - 7,40 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,11 - 7,24 (m, 2H), 4,82 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 6,1 Hz, 1H).
	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> ClNOS	226,01	208,00	226	208	1,902 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7,87 - 7,91 (m, 2H), 7,39 - 7,45 (m, 2H), 7,21 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,31 (t, J = 5,7 Hz, 1H).
	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	193,04	175,03	193	175	1,248 / B	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 8,71 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 4,88 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 2,45 (amplio s, 1H).
	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	276,03	258,02	276	258	2,020 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7,98 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 4,84 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,47 (t, J = 5,5 Hz, 1H).
	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	193,04	175,03	193		1,152 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 9,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 4,9, 1,4 Hz, 1H), 8,28 (dt, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 5,44 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 5,9 Hz, 2H).

	<chem>C9H12F2N2OS</chem>	235,07	217,06	235	217	1,293 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 6,46 (s, 1H), 4,55 (amplo s, 2H), 3,66 (dd, J = 6,0 Hz, 4H), 2,17 (amplo s, 1H), 2,02 - 2,15 (m, 4H)
	<chem>C8H7N3OS</chem>	194,04	176,03	194	176	1,577 / B	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 9,43 (amplo d, J=1,60 Hz, 1H), 8,62 (d, J=2,74 Hz, 1H), 8,56 - 8,60 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,89 (d, J=5,87 Hz, 2H), 2,24 (t, J=6,06 Hz, 1H)
	<chem>C4H4BrNOS</chem>	193,93	175,92		176	1,101 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7,18 (d, J=0,78 Hz, 1H), 4,76 (d, J=1,00 Hz, 2H), 2,28 - 2,71 (m, 1H)
	<chem>C8H8N2O2S</chem>	197,04	179,03	197	179	1,689 / B	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7,32 (s, 1H), 6,57 (amplo d, J=0,80 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 2,52 (d, J=0,78 Hz, 3H)
	<chem>C8H13NOS</chem>	172,0791		172,0788		1,528 / A	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7,05 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 2,87 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,39 (amplo s, 1H), 2,01 - 2,19 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 6H)
	<chem>C17H11NOS</chem>	158,0634		158,0634		1,169 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7,04 (s, 1H), 4,75 (amplo s, 2H), 3,25 - 3,39 (m, 1H), 2,44 (amplo s, 1H), 1 (d, J = 6,6 Hz, 6H)
	<chem>C11H9NO3S</chem>	236,0376		236,0386		1,900 / A	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d6) δ ppm: 7,41 - 7,46 (m, 2H), 7,38 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,34 (amplo s, 1H), 4,59 (amplo s, 2H)
	<chem>C7H8F3NOS</chem>	212,0351		212,035		1,484 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7,15 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,28 - 3,36 (m, 2H), 3,1 (amplo s, 1H), 2,65 - 2,79 (m, 2H)
	<chem>C8H13NOS2</chem>	216,0511		216,0516		1,705 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7,14 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,27 (amplo s, 1H), 3,12 - 3,18 (m, 1H), 2,80 - 2,90 (m, 2H), 2,70 - 2,78 (m, 2H), 2,42 - 2,52 (m, 2H), 1,90 - 2,04 (m, 2H)
	<chem>C9H13NOS</chem>	184,0791		184,0787		1,544 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7,04 (s, 1H), 4,74 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 1,63 - 1,74 (m, 2H), 0,71 - 0,84 (m, 1H), 0,40 - 0,53 (m, 2H), 0,05 - 0,12 (m, 2H)

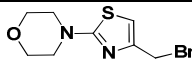
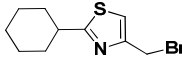
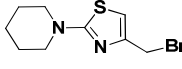
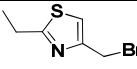
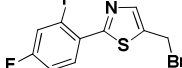
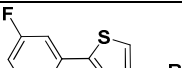
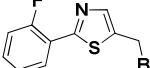
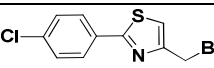
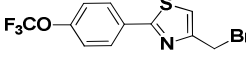
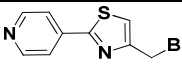
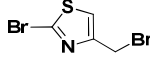
	<chem>C10H16N2O2S</chem>	229, 1005		229, 1015		2,013 / B	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 6,44 (s, 1H), 4,56 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,69 - 3,81 (m, 4H), 2,73 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 2,14 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 5,9 Hz, 6H)
	<chem>C8H12N2OS2</chem>	217, 0464		217, 0467		1,13 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 6,42 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,78 - 3,90 (m, 4H), 2,67 - 2,76 (m, 4H), 2,05 - 2,18 (m, 1H)
	<chem>C9H14N2O2S</chem>	215, 0849		215, 0845		0,93 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 6,35 (s, 1H), 4,54 (amplo s, 2H), 3,83 - 3,89 (m, 2H), 3,76 - 3,81 (m, 4H), 3,68 - 3,76 (m, 2H), 2,47 (amplo s, 1H), 2,02 - 2,10 (m, 2H)

## Preparación de bromuros

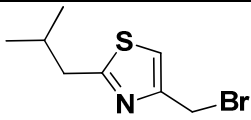
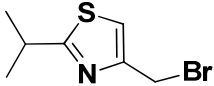
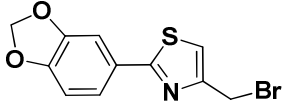
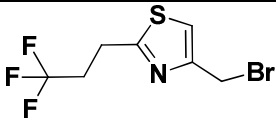
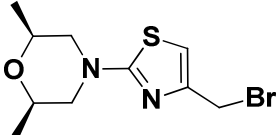
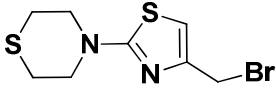
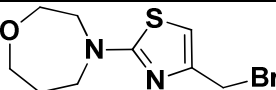
Los siguientes bromuros se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4.

Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] <sup>+</sup> m/z	CLEM [M+H] <sup>+</sup> m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	RMN
	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> BrNS	253,9634	253,9654	2,10 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 4,65 (s, 2 H), 7,31 (s, 1 H), 7,42 - 7,49 (m, 3 H), 7,93 - 8,00 (m, 2 H)
	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> BrNOS	261,9896	261,9903	1,535 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1,79 - 1,99 (m, 2H) 1,99 - 2,13 (m, 2H) 3,27 (tt, J=11,69, 3,96 Hz, 1H) 3,54 (td, J=11,74, 1,96 Hz, 2H) 4,00 - 4,17 (m, 2H) 4,57 (s, 2H) 7,21 (s, 1H)
	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> BrNS			descompuesto	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 2,47 (s, 3H) 4,74 (s, 2H) 7,40 - 7,47 (m, 3H) 7,87 - 7,94 (m, 2H)
	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> BrFNS	271,9539	271,9543	2,165 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7,88 - 7,97 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,09 - 7,19 (m, 2H), 4,76 (s, 2H).
	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> BrClNS				RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 8,2 - 8,5 (m, 1H), 7,45 - 7,5 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,3 - 7,4 (m, 2H), 4,65 (s, 2H).
	C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> BrF <sub>3</sub> NS				RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,62 (s, 2H).
	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> BrNOS				RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7,87 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).
	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> BrNOS				RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 8,39 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,36 - 7,41 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,05 - 7,09 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,16 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,0 (s, 3H).

## ES 2 640 916 T3

	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> OS	262,9848	262,9864	1,625 / F	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 6,52 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,74 (t, J = 5,05 Hz, 4H), 3,40 (t, J = 5,05 Hz, 4H).
	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> BrNS	260,0103	260,0127	2,184 / F	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7,13 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 2,94 - 3,03 (m, 1H), 2,10 - 2,14 (m, 2H), 1,80 - 1,86 (m, 2H), 1,69 - 1,75 (m, 1H), 1,2 - 1,54 (m, 5H).
	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>2</sub> S	261,0056	261,0067	1,604 / F	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 6,49 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,42 - 3,45 (m, 4H), 1,59 - 1,69 (m, 6H).
	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> BrNS	205,96 207,96	206 208	1,748 / F	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7,17 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,04 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 1,28 - 1,49 (m, 3H)
	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> BrF <sub>2</sub> NS	289,94 291,94	290 292	2,134 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 8,33 (td, J = 8,7, 6,5 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,91 - 7,05 (m, 2H), 4,66 (d, J = 0,8 Hz, 2H)
	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> BrFNS	271,95 273,95	272 274	1,986 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7,67 - 7,75 (m, 2H), 7,38 - 7,46 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,11 - 7,18 (m, 1H), 4,64 (s, 2H)
	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> BrFNS	271,95 273,95	272 274	2,082 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 8,28 - 8,36 (m, 1H), 7,38 - 7,47 (m, 2H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 11,3, 8,2 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H)
	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> BrClNS	287,92 289,92	288 290	2,223 / F	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 4,63 (s, 2H)
	C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> BrF <sub>3</sub> NOS	337,95 339,94	338 340	2,251 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 8,00 (dd, J = 9,0, 1,0 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 9,0, 1,0 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H)
	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> BrN <sub>2</sub> S	254,96 256,96	255 257	1,828 / B	
	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> Br <sub>2</sub> NS	255,84 257,84	256 258	1,813 / B	



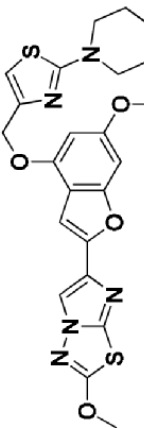
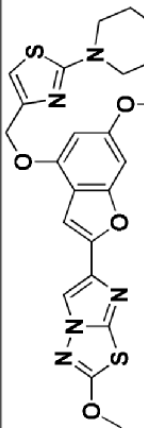
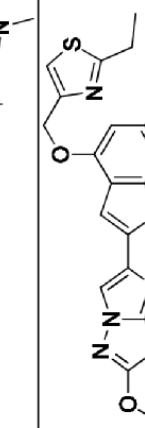
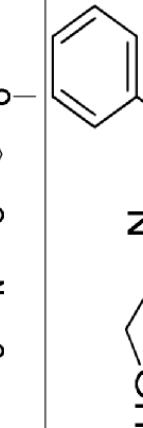
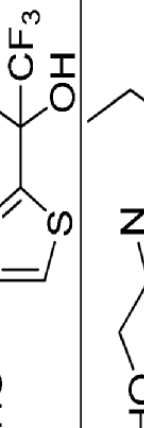
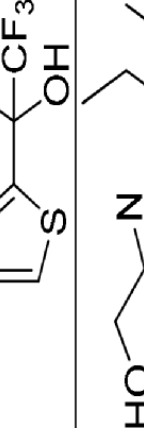
	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> BrNS	233,9947	233,996	2,022 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7,17 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 2,88 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,05 – 2,16 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H)
	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> BrNS	219,979	219,9792	1,89 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7,17 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,28 – 3,38 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,7 Hz, 6H)
	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> BrNO <sub>2</sub> S	297,9532	297,9545	2,185 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7,43 - 7,53 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,64 (s, 2H).
	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> BrF <sub>3</sub> NS	273,9507	273,9511	1,918 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7,21 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,21 - 3,30 (m, 2H), 2,59 - 2,77 (m, 2H)
	C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>2</sub> OS	291,0161	291,018	1,911 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 6,58 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,70 - 3,81 (m, 4H), 2,74 (dd, J = 12,9, 11,0 Hz, 2H), 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 6H)
	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	278,962	278,9636	1,912 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 6,57 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,79 - 3,90 (m, 4H), 2,67 - 2,79 (m, 4H).
	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>2</sub> OS	277,0005	277,0017	1,437 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 6,53 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,87 - 3,94 (m, 2H), 3,84 – 3,87 (m, 2H), 3,75 - 3,83 (m, 4H), 2,03 – 2,10 (m, 2H).

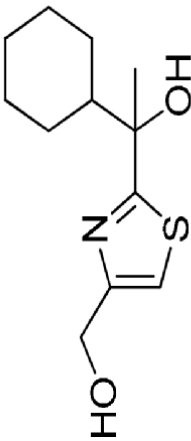
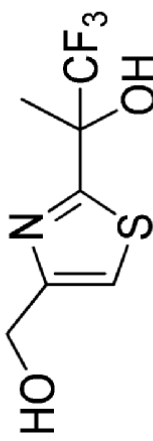
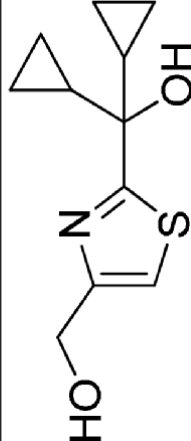
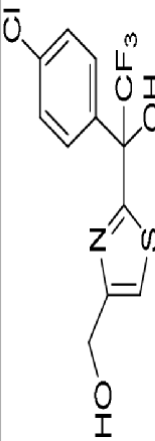
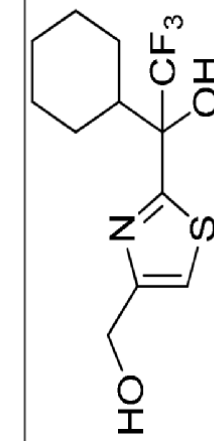
**Ejemplos 11 a 35**

Los siguientes ejemplos se prepararon, aislaron y caracterizaron con los métodos descritos anteriormente.

Ej.	Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] <sup>+</sup> m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	CLEM [M+H] <sup>+</sup> m/z	RMN
11		C <sub>25</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	559,0716	2,501 / A	559,0725	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,44 - 7,48 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,71 - 6,75 (m, 1H), 6,48 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H)
12		C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	505,0999	2,506 / A	505,1012	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,44 - 7,48 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,71 - 6,75 (m, 1H), 6,48 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H)
13		C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	505,0999	2,498 / C	505,1197	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 2,53 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,21 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 6,44 (d, J=1,56 Hz, 1H), 6,74 (amplio d, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,38 - 7,48 (m, 3H), 7,85 (s, 1H), 7,90 - 7,97 (m, 2H)
14		C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	499,1104	2,303 / C	499,1139	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1,82 - 2,02 (m, 2H), 2,02 - 2,20 (m, 2H), 3,21 - 3,35 (m, 1H), 3,56 (td, J=11,74, 1,96 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,05 - 4,13 (m, 2H), 4,22 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 6,44 (d, J=1,96 Hz, 1H), 6,71 (d, J=0,78 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,85 (s, 1H)
15		C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	509,0748	2,637 / B	509,0769	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7,9 - 7,97 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,13 - 7,15 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,70 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

16		$C_{24}H_{17}ClN_4O_4S_2$	525,0453	2,502 / A	525,0458	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 8,2 - 8,25 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 - 7,50 (m, 1H), 7,31 - 7,39 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,70 (amploio d, 1H), 6,46 (d, $J = 1,88$ Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).
17		$C_{25}H_{17}F_3N_4O_4S_2$	559,0716	2,534 / A	559,0752	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 8,23 (amploio s, 1H), 8,12 (amploio d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,67 (amploio d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,57 (amploio t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,70 (amploio d, 1H), 6,46 (d, $J = 1,54$ Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).
18		$C_{25}H_{20}N_4O_5S_2$	521,0948	2,451 / A	521,0977	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 7,86 - 7,90 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,93 - 6,96 (m, 2H), 6,69 (amploio d, 1H), 6,45 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).
19		$C_{25}H_{20}N_4O_5S_2$	521,0948	2,460 / A	521,0984	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 8,33 (dd, $J = 7,84, 1,7$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 - 7,34 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,95 - 7,04 (m, 2H), 6,62 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).
20		$C_{24}H_{24}N_4O_4S_2$	497,1312	2,631 / F	497,1350	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 7,82 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,68 (amploio d, 1H), 6,40 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,95 - 3,03 (m, 1H), 2,13 - 2,16 (m, 2H), 1,82 - 1,87 (m, 2H), 1,7 - 1,75 (m, 1H), 1,12 - 1,58 (m, 5H).

21		$C_{23}H_{23}N_5O_4S_2$	498,1264	2,409 / F	498,1329	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 7,82 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,68 (amplio s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,41 (amplio s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,43 - 3,46 (m, 4H), 1,60 - 1,68 (m, 6H).
22		$C_{23}H_{24}N_6O_4S_2$	513,1373	2,208 / F	513,1391	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,70 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,43 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,53 (t, $J = 1,0$ Hz, 4H), 2,54 (t, $J = 1,0$ Hz, 4H), 2,36 (s, 3H).
23		$C_{20}H_{18}N_4O_4S_2$	443,0842	2,491 / F	443,0796	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,71 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,07 (c, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,43 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)
24		$C_{24}H_{18}F_2N_4O_4S_2$	527,0654	2,490 / A	527,0661	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 8,33 (td, $J = 8,6, 6,7$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,93 - 7,06 (m, 2H), 6,72 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H)
25		$C_{24}H_{17}FN_4O_4S_2$	509,0748	2,475 / A	509,0757	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 7,86 (s, 1H), 7,68 - 7,77 (m, 2H), 7,39 - 7,47 (m, 2H), 7,10 - 7,18 (m, 2H), 6,70 - 6,75 (m, 1H), 6,47 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H)
26		$C_{24}H_{17}FN_4O_4S_2$	509,0748	2,477 / A		RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 8,28 - 8,36 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,38 - 7,46 (m, 1H), 7,28 - 7,31 (m, 1H), 7,18 - 7,25 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,73 (dd, $J = 2,0, 0,8$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H)

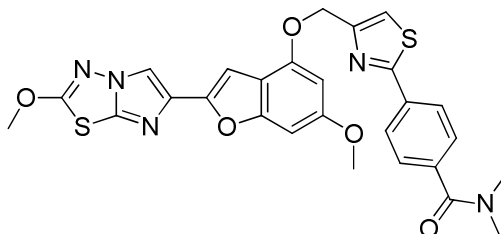
27		$C_{24}H_{17}ClN_4O_4S_2$		2,668 / F		RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 8,28 - 8,36 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,38 - 7,46 (m, 1H), 7,28 - 7,31 (m, 1H), 7,18 - 7,25 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,73 (dd, $J = 2,0, 0,8$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H)
28		$C_{23}H_{17}N_5O_4S_2$	492,0795	2,219 / A	492,0822	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 8,68 - 8,73 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,79 - 7,83 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,07 - 7,11 (m, 1H), 6,71 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,38 - 5,41 (m, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,83 (s, 3H)
29		$C_{25}H_{17}F_3N_4O_5S_2$	575,0665	2,549 / A	575,0691	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 8,01 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,70 - 6,75 (m, 1H), 6,45 - 6,50 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H)
30		$C_{23}H_{17}N_5O_4S_2$	492,0795	2,344 / A	492,0815	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 9,20 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,68 (dd, $J = 5,1, 1,6$ Hz, 1H), 8,24 - 8,31 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (dd, $J = 7,8, 4,7$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,71 - 6,76 (m, 1H), 6,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H)
31		$C_{23}H_{21}F_2N_5O_4S_2$	534,1076	2,428 / A	534,1097	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,70 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,44 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,63 - 3,73 (m, 4H), 2,03 - 2,20 (m, 4H)

32		$C_{22}H_{16}N_6O_4S_2$	493,0747	2,371 / A	493,0750	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 3,86 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 6,45 - 6,52 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,06 - 7,19 (m, 1H), 7,08 - 7,15 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,82 - 7,90 (m, 1H), 8,53 - 8,67 (m, 2H), 9,46 (s, 1H)
33		$C_{22}H_{17}N_5O_5S_2$	496,0744	2,330 / A	496,0757	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 2,53 (d, J=1,17 Hz, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,22 (s, 3H), 5,40 (d, J=0,78 Hz, 2H), 6,45 (d, J=1,96 Hz, 1H), 6,56 - 6,63 (m, 1H), 6,73 (dd, J=1,96, 0,78 Hz, 1H), 7,07 - 7,14 (m, 1H), 7,49 (t, J=0,98 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H)
34		$C_{18}H_{14}N_4O_4S_2$	415,0529	2,193 / A	415,0546	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 3,85 (s, 3H), 4,22 (s, 3H), 5,38 - 5,43 (m, 2H), 6,45 (d, J=1,96 Hz, 1H), 6,70 - 6,74 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,40 - 7,49 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,85 (d, J=1,96 Hz, 1H)
35		$C_{18}H_{13}BrN_4O_4S_2$	494,9614	2,333 / A	494,9620	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 3,85 (s, 3H), 4,19 - 4,25 (m, 3H), 5,30 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 1H), 7,86 (s, 1H)

**Ejemplo 36**

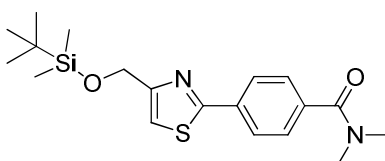
4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida

5



36A. 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida

10



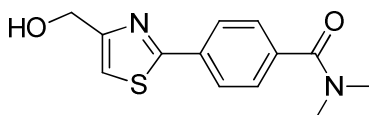
En un matraz de vidrio a presión de 350 ml, una mezcla de 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-metil)tiazol (Ejemplo 37B, 3,00 g, 9,73 mmol), ácido (4-(dimetilcarbamoil)fenil)-borónico (2,82 g, 14,61 mmol) en tolueno (90 ml) y EtOH (30 ml) se trató con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (6,0 ml, 12,0 mmol), y la mezcla heterogénea resultante se purgó con nitrógeno durante 10 min. A esta mezcla se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM (0,50 g, 0,61 mmol), y el vial cerrado herméticamente se calentó a 95 °C durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada luego se dividió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El jarabe de color amarillo claro obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice (elución con 0-20 % acetato de etilo-diclorometano) para dar 3,24 g (88 %) del material del título como un jarabe transparente. CL (Método A): 2,401 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,97 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,48 - 7,54 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,00 (amplio s, 3H), 2,93 (amplio s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,11 (s, 6H).

15

20

36B. 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida

25



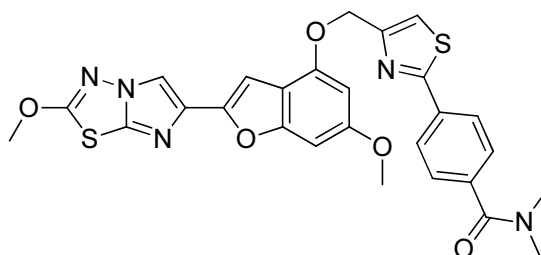
Una solución de 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida (3,24 g, 8,6 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se trató con trihidrofluoruro de trietilamina (7,0 ml, 43,0 mmol), y la solución transparente resultante se agitó a 23 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 250 ml), y la fase orgánica combinada se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice (elución con 50-100 % acetato de etilo-diclorometano) para dar 1,98 g (88 %) del material del título como un sólido de color blanco. CL (Método A): 1,762 min. HRMS (IEN) Anal.calc. para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> m/z 263,0849; encontrado 263,0865. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,13 (amplio s, 3H), 3,00 (amplio s, 3H), 2,66 (amplio s, 1H).

30

35

**Ejemplo 36. 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida**

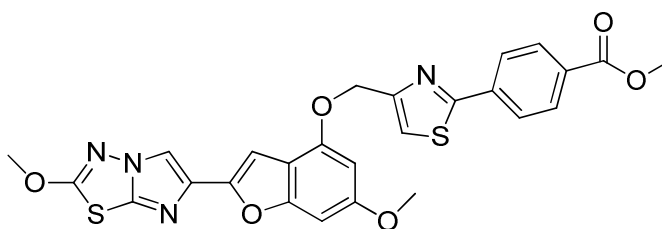
40



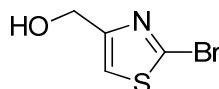
Una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 1,00 g, 3,15 mmol) y 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida (Ejemplo 36B, 0,950 g, 3,62 mmol) en tetrahidrofurano seco (80 ml) se trató a 22 °C y en nitrógeno con tri-n-butilfosfina (2,0 ml, 8,11 mmol), que se añadió en una porción, y luego con una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (2,00 g, 7,93 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), que se añadió gota a gota durante 40 min. Después de 2 h más a 22 °C, la mezcla de reacción se dividió en diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar un residuo vítreo. La cromatografía en gel de sílice (gradiente de elución de acetato de etilo en diclorometano) dio 1,343 g (66 %) del material del título como un sólido de color blanco, después de la trituración en acetonitrilo. CL (Método A): 2,597 min. HRMS (IEN) Anal.calc. para C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z 562,1213; encontrado 562,1216. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (amplio s, 1H), 6,48 (amplio s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,15 (amplio s, 3H), 3,02 (amplio s, 3H).

### Ejemplo 37

4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)benzoato de metilo

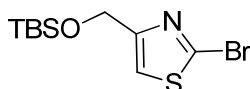


20 37A. (2-bromotiazol-4-il)metanol



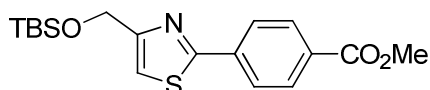
25 Una solución de 2-bromotiazol-4-carboxilato de metilo (0,500 g, 2,25 mmol) en EtOH (10 ml) en un matraz de 50 ml en una atmósfera de nitrógeno se enfrió a 0 °C y se trató con NaBH<sub>4</sub> (170 mg, 4,50 mmol) en porciones durante 5 min. Después de agitarla durante 15 min a 0 °C, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla enfriada se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (15 ml), y la agitación continuó durante 20 min. Luego se añadió acetato de etilo (50 ml), y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto del título (0,212 g, 49 %) que se usó como tal en la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,18 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 2,21 (amplio s, 1H).

37B. 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol



35 A una solución enfriada con hielo de (2-bromotiazol-4-il)metanol (0,212 g, 1,09 mmol) en DMF (10 ml), se añadió TBDMSCl (0,329 g, 2,19 mmol) y luego imidazol (0,171 g, 2,51 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 10 min y se agitó durante 18 h en N<sub>2</sub>. La reacción se inactivó mediante la adición de EtOH a 0 °C, y la mezcla se agitó a 20 °C durante 10 min antes de dividirla en EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub> y se filtró. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 12 g (0 a 5 % EtOAc-DCM) para dar el producto deseado como un aceite de color amarillo (0,333 g, 99 %). CLEM (APCI): calc. para C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>BrNOSSi [M+H]<sup>+</sup> m/z 308,01, encontrado 308,0. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,14 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 0,95 (s, 9H), 0,12 (s, 6H).

45 37C. 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)benzoato de metilo

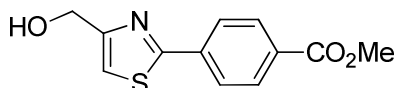


50 Una mezcla de 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (0,150 g, 0,487 mmol) y ácido (4-(metoxicarbonilo)fenil)borónico (0,119 g, 0,662 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se trató con fluoruro de potasio (0,085 g, 1,460 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (0,015 g, 0,049 mmol) y acetato de paladio(II) (5,5 mg,



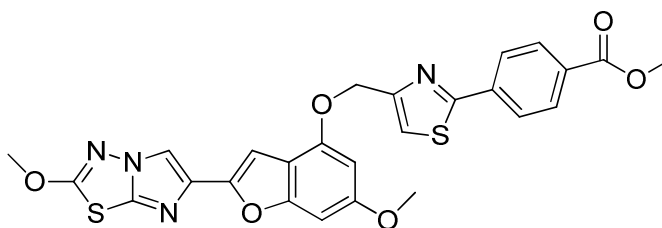
0,024 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min y luego se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró, y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de diclorometano en hexano) para dar 0,050 g (28 %) del material del título. CL (Método B): 2,793 min. CLEM (APCI): calc. para  $C_{18}H_{26}NO_3SSi$   $[M+H]^+$   $m/z$  364,14; encontrado 364,2. RMN  $^1H$  (400 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,11 (s, 4H), 7,51 (s, 1H), 4,92 (d,  $J=1,17$  Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,16 (s, 6H).

37D. 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)benzoato de metilo



Una solución de 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)benzoato de metilo (0,050 g, 0,138 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) en nitrógeno se trató gota a gota con trihidrofluoruro de trietilamina (0,112 ml, 0,688 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción luego se dividió en diclorometano-bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Esto dio 0,030 g (88 %) del material del título como una espuma de color beis que se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método B): 2,049 min. CLEM (APCI): calc. para  $C_{12}H_{12}NO_3S$   $[M+H]^+$   $m/z$  250,05; encontrado 250,2. RMN  $^1H$  (400 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,09 (s, 4H), 7,51 (s, 1H), 4,73-4,87 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,83 (amplio s, 1H).

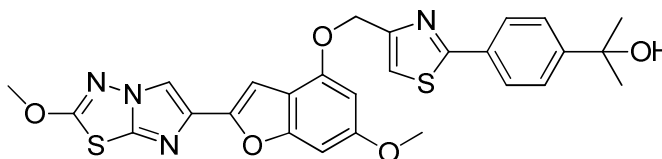
**Ejemplo 37.** 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)benzoato de metilo



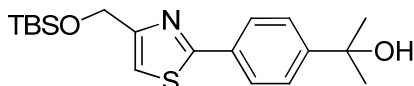
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento general descrito en el Ejemplo 36 para obtener un sólido. CL (Método A): 2,488 min. HRMS (IEN) calc. para  $C_{26}H_{21}N_4O_6S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  549,0903; encontrado 549,0913. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,37 (s, 1H), 8,05-8,16 (m, 4H), 8,01 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,85 (amplio s, 1H), 6,65 (d,  $J=1,96$  Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

**Ejemplo 38**

2-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)fenil)propan-2-ol

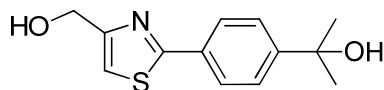


38A. 2-(4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)fenil)propan-2-ol



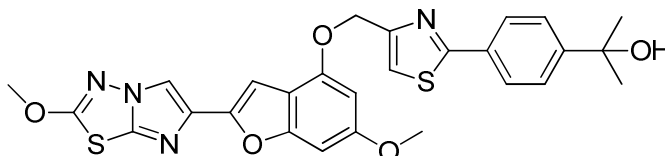
Una solución enfriada con hielo de 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)benzoato de metilo (Ejemplo 37C, 0,150 g, 0,413 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se trató con bromuro de metilmagnesio (1 M en butiléter, 1,65 ml, 1,65 mmol). Luego el baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de dividirla en acetato de etilo y una solución acuosa de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar 0,100 g (67 %) del material del título, que se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método B): 2,773 min. CLEM (APCI): calc. para  $C_{19}H_{30}NO_2SSi$   $[M+H]^+$   $m/z$  364,18; encontrado 364,2.

38B. 2-(4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)fenil)propan-2-ol



5 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de desprotección descrito en el Ejemplo 37D. CL (Método A): 1,584 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{13}H_{16}NO_2S$   $[M+H]^+$   $m/z$  250,0902; encontrado 250,0895. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 7,92 (m,  $J=8,22$  Hz, 2H), 7,57 (m,  $J=8,22$  Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 4,84 (d,  $J=5,87$  Hz, 2H), 2,20-2,29 (m, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,62 (s, 6H)

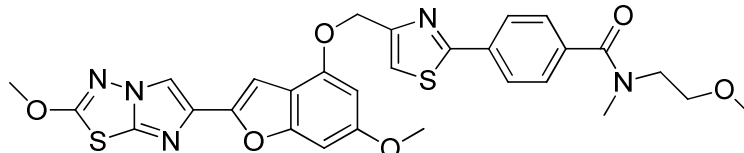
10 **Ejemplo 38.** 2-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)fenil)propan-2-ol



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento de Mitsunobu descrito en el Ejemplo 36. CL (Método A): 2,379 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{27}H_{25}N_4O_5S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  549,1266; encontrado 549,1221. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 7,95 (m,  $J=8,4$  Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,59 (m,  $J=8,4$  Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,45-6,52 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 1,77 (s, 1H), 1,63 (s, 6H).

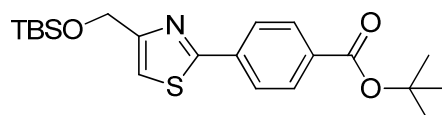
20 **Ejemplo 39**

4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N-(2-metoxietil)-N-metilbenzamida



25

39A. 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)benzoato de *tert*-butilo



30

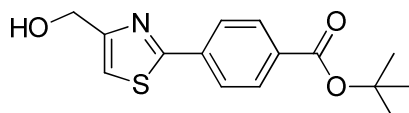
Una mezcla de 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (Ejemplo 37B, 1,542 g, 5,000 mmol) y ácido (4-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)borónico (1,388 g, 6,25 mmol) en toluen-*tert*-butanol (3:1, 60 ml) se purgó con un flujo de burbujas de  $N_2$  durante 15 min en un matraz cerrable herméticamente. A esta mezcla se añadieron  $Pd(dppf)Cl_2.DCM$  (0,204 g, 0,250 mmol) y  $Na_2CO_3$  2 M (3,13 ml, 6,25 mmol), el matraz se cerró herméticamente, y la mezcla se agitó a 95 °C (temperatura del baño de aceite) durante 4 h. Se añadieron otros 0,25 equiv. de ácido borónico y  $Na_2CO_3$  2 M, junto con una pequeña cantidad del catalizador. La mezcla se calentó a 95 °C durante 2 h más antes de dejarla enfriar a temperatura ambiente y luego se dividió en EtOAc-agua. La fase orgánica se separó, se lavó (salmuera), se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se evaporó para obtener una goma de color pardo oscuro. La cromatografía flash (Isco/ 0-10 % EtOAc-hexano) de esta goma dio el compuesto del título (1,065 g, 52,5 %) como una goma incolora. Este material se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método B): 3,407 min. CLEM (APCI): calc. para  $C_{21}H_{32}NO_3SSi$   $[M+H]^+$   $m/z$  406,19; encontrado 406,2. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 8,04 (d,  $J=8,6$  Hz, 2H), 7,98 (d,  $J=8,6$  Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,82 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

35

40

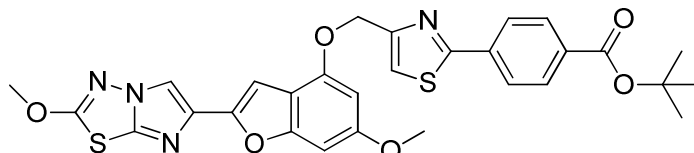
39B. 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)benzoato de *tert*-butilo

45



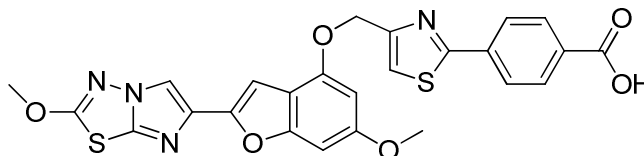
A una solución de 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)benzoato de *tert*-butilo (1,058 g, 2,61 mmol) en THF seco (25 ml) en N<sub>2</sub> se añadió gota a gota trihidrofluoruro de trietilamina (1,274 ml, 7,82 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla resultante se dividió en EtOAc-NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y la fase orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar el compuesto del título (0,760 g, 100 %) como una goma incolora que se cristalizó en reposo al vacío. Este material fue esencialmente puro y se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método B): 2,239 min. CLEM (APCI): calc. para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 292,10; encontrado 292,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8,18-7,92 (m, 4H), 7,27 (s, 1H), 4,86 (d, *J* = 5,87 Hz, 2H), 2,41-2,22 (m, 1H), 1,63 (s, 9H).

- 10 39C. 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)benzoato de *tert*-butilo



- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento de Mitsunobu general descrito en el Ejemplo 36. CL (Método A) 2,599 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 591,1372; encontrado 591,1363. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,99-8,10 (m, 4H), 7,86 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,71-6,75 (m, 1H), 6,46-6,49 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 1,63 (s, 9H).

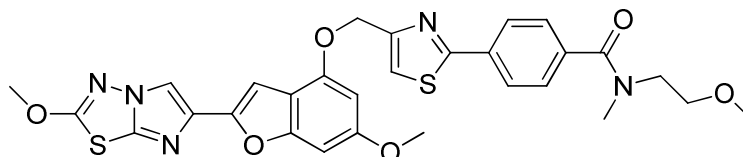
- 20 39D. Ácido 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)benzoico



- 25 A una solución de 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)benzoato de *tert*-butilo (0,841 g, 1,424 mmol) en DCM (6 ml), se añadió TFA (3 ml), y la solución amarillenta pálida resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h antes de retirar los volátiles al vacío. El residuo se trituró con un volumen mínimo de DCM, y el sólido resultante se filtró y luego se liofilizó de DMSO. Esto dio el compuesto del título esencialmente puro (0,701 g, 92 %) como un sólido que se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método A): 2,347 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 535,0746; encontrado 535,0742. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 13,18 (amplio s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,03-8,13 (m, 4H), 8,00 (s, 1H), 7,01-7,06 (m, 1H), 6,85 (d, *J* = 0,78 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 1,96 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

- Ejemplo 39. 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N-(2-metoxietil)-N-metilbenzamida

35

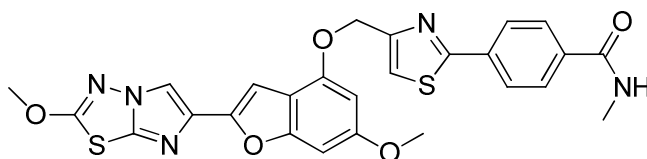


- 40 A una solución de ácido 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)benzoico (0,050 g, 0,094 mmol) en DMF (3 ml), se añadieron DIEA (0,082 ml, 0,468 mmol), luego 2-metoxi-N-metiletanamina (0,0092 g, 0,103 mmol) y, por último, HATU (0,039 g, 0,103 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de evaporarla hasta secarse. El residuo se dividió en DCM-agua, y la fase orgánica se separó, se lavó (NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se adsorbió directamente en una precolumna de gel de sílice. Mediante la cromatografía flash (Isco, gradiente de elución 0-80 % EtOAc-DCM) y la posterior liofilización del material obtenido de MeCN-agua, proporcionó el compuesto del título (0,044 g, 78 %) como un sólido. CL (Método A): 2,325 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 606,1481; encontrado 606,1469. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8,01 (m, *J* = 7,83 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,49-7,56 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,45 - 6,49 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,65-3,81 (m, 2H), 3,45-3,53 (m, 2H), 3,37-3,45 (m, 2H), 3,24-3,37 (m, 1H), 3,12-3,21 (m, 2H), 3,06-3,11 (m, 1H).

45

**Ejemplo 40.**

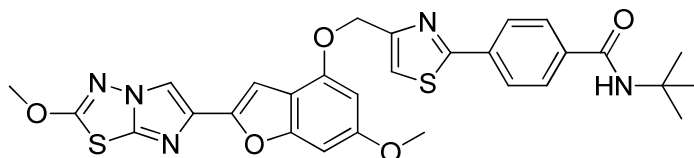
4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiidiazol[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N-metilbenzamida



5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método de acoplamiento de amida general descrito en el Ejemplo 39. CL (Método A): 2,239 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{26}H_{22}N_5O_5S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  548,1062; encontrado 548,1058. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 8,04 (d,  $J=8,22$  Hz, 2H), 7,81-7,89 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,66-6,78 (m, 1H), 6,44-6,50 (m, 1H), 6,14-6,24 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,06 (d,  $J=5,09$  Hz, 3H).

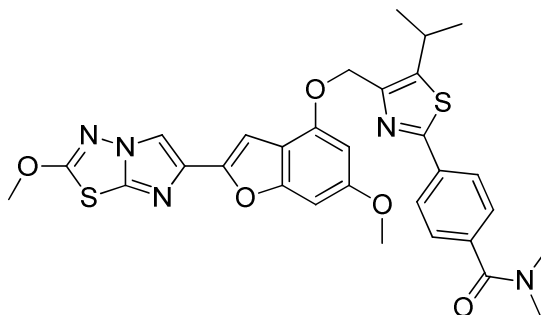
10

**Ejemplo 41**15 N-(*terc*-butil)-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiidiazol[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)benzamida

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método de acoplamiento de amida general descrito en el Ejemplo 39. CL (Método A): 2,458 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{29}H_{28}N_5O_5S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  590,1532; encontrado 590,1536. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 8,03 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,48 (amplio s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

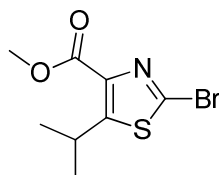
**Ejemplo 42**

4-(5-isopropil-4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiidiazol[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida



30

42A. 2-bromo-5-isopropiltiazol-4-carboxilato de metilo



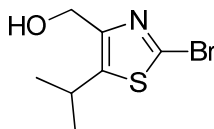
35

A una solución de 2-amino-5-isopropiltiazol-4-carboxilato de metilo (1,000 g, 4,99 mmol) en  $CH_3CN$  (10 ml), se añadió nitrito de isopentilo (1,073 ml, 7,99 mmol) y luego bromuro de cobre(I) (1,433 g, 9,99 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se dividió en EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 24 g (0 a 40 % EtOAc-hexanos) para dar el producto

40

deseado como un aceite rojo claro (0,787 g, 60 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_8H_{11}BrNO_2S$   $[M+H]^+$   $m/z$  263,962, encontrado 264,0. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 4,17 (dt,  $J = 13,7, 6,8$  Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

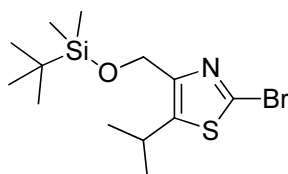
5 42B. (2-bromo-5-isopropiltiazol-4-il)metanol



10 El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 37A. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min antes de concentrarla a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con  $NaHCO_3$  acuoso saturado, agua y salmuera, se secó en  $MgSO_4$  y se evaporó. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 12 g (0 a 15 % MeOH-DCM) para dar el producto deseado como un sólido de color blanco (0,509 g, 72 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_7H_{11}BrNOS$   $[M+H]^+$   $m/z$  234,97, encontrado 218,0 (M+H-OH). RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 4,64 (d,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 3,32 (dt,  $J = 13,7, 6,8$  Hz, 1H), 2,26 (t,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 1,30 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H).

15

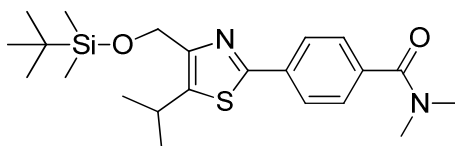
42C. 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-isopropiltiazol



20 El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 37B. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 12 g (0 a 50 % EtOAc-hexanos) para dar el producto puro como un aceite incoloro (0,744 g, 99 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_{13}H_{25}BrNOSSi$   $[M+H]^+$   $m/z$  350,05, encontrado 350,1. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 4,73 (s, 2H), 3,47 (dt,  $J = 13,7, 7,0$  Hz, 1H), 1,29 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6H), 0,91 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

25

42D. 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-isopropiltiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida

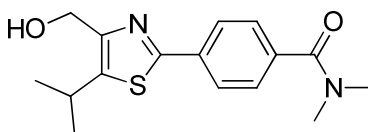


30 En un tubo cerrable herméticamente de 75 ml, se añadieron 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi) metil)-5-isopropiltiazol (0,200 g, 0,571 mmol), ácido (4-(dimetilcarbamoil)fenil)borónico (0,166 g, 0,859 mmol) y  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (0,030 g, 0,037 mmol) en una mezcla de tolueno-etanol (3:1, 6,5 ml). La solución de color naranja resultante se desgasificó con un flujo de burbujas de nitrógeno durante 15 min, y luego se añadió una solución acuosa 2 M de  $Na_2CO_3$  (0,342 ml, 0,685 mmol), el recipiente de reacción se cerró herméticamente, y la mezcla se calentó a 95 °C (temperatura del baño) durante 4 h. La mezcla de reacción enfriada de color pardo oscuro se diluyó con EtOAc, se lavó con  $NaHCO_3$  acuoso saturado y salmuera, se secó en  $MgSO_4$  y se evaporó. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 12 g (0 a 60 % EtOAc-DCM) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,080 g, 34 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_{22}H_{35}N_2O_2SSi$   $[M+H]^+$   $m/z$  419,21, encontrado 419,2. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,91 - 7,96 (m, 2H), 7,45 - 7,49 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,51 (dt,  $J = 13,6, 6,7$  Hz, 1H), 3,13 (amplio s, 3H), 3,01 (amplio s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,13 (s, 6H).

35

40

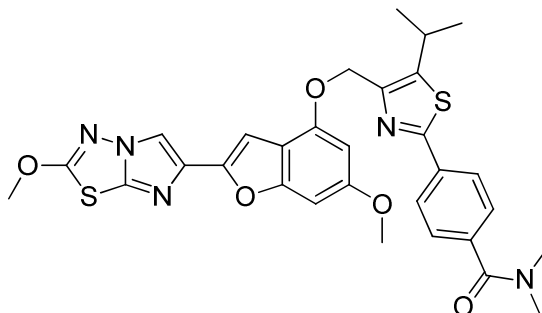
42E. 4-(4-(hidroximetil)-5-isopropiltiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida



45 La reacción se realizó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 37D. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con  $NaHCO_3$  acuoso saturado, agua y salmuera, se secó en  $MgSO_4$  y se evaporó. El material en bruto se

purificó en ISCO usando una columna RediSep de 4 g (0 a 15 % MeOH-DCM) para dar el producto deseado como un sólido de color amarillo (0,056 g, 96 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_{16}H_{21}N_2O_2S$   $[M+H]^+$   $m/z$  305,125, encontrado 305,1. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,4 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,49 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 4,74 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 3,34 (dt,  $J = 13,6, 6,7$  Hz, 1H), 3,14 (amplio s, 3H), 3,01 (amplio s, 3H), 2,45 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 1,36 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6H).

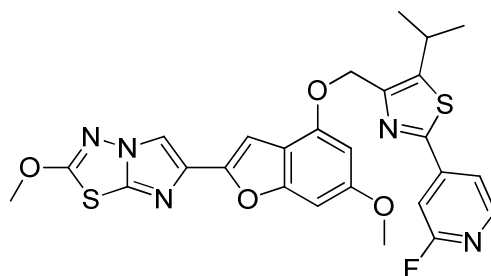
**Ejemplo 42. 4-(5-isopropil-4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida**



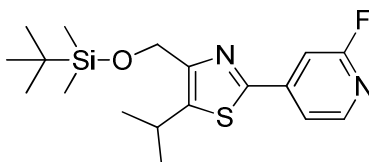
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la síntesis del Ejemplo 36. El producto en bruto se suspendió en  $CH_3CN$ , se sometió a ultrasonido, se filtró y se secó (x2) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,018 g, 16 %). CL (Método C): 2,359 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{30}H_{30}N_5O_5S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  604,161, encontrado 604,1690. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,95-8,00 (m,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,47-7,52 (m,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,60 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,50 (dt,  $J = 13,8, 7,0$  Hz, 1H), 3,14 (amplio s, 3H), 3,02 (amplio s, 3H), 1,37 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6H).

**Ejemplo 43**

**6-(4-((2-(2-fluoropiridin-4-il)-5-isopropiltiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

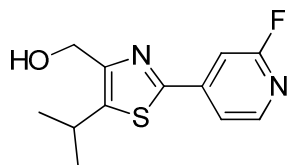


**43A. 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(2-fluoropiridin-4-il)-5-isopropiltiazol**

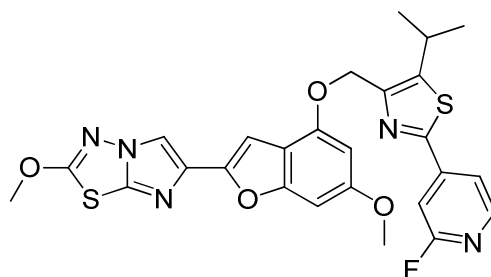


El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 42D. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 12 g (0 a 5 % EtOAc-DCM) para dar el producto como un sólido de color blanco (0,078 g, 38 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_{18}H_{28}FN_2OSSi$   $[M+H]^+$   $m/z$  367,16, encontrado 367,2. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,26 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 7,64 (dt,  $J = 5,3, 1,6$  Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,54 (dt,  $J = 13,7, 6,8$  Hz, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,13 (s, 6H).

**43B. (2-(2-fluoropiridin-4-il)-5-isopropiltiazol-4-il)metanol**



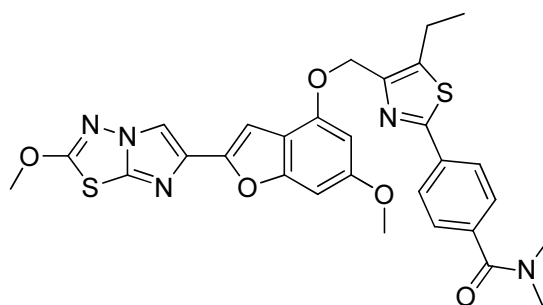
- El compuesto se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 37D. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, agua y salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 4 g (0 a 15 % MeOH-DCM) para dar el producto deseado como un sólido incoloro (0,048 g, 89 %). CLEM (APCI): calc. para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> m/z 253,073, encontrado 253,1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,28 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,65 (dt, J = 5,5, 1,6 Hz, 1H), 7,41 - 7,45 (m, 1H), 4,77 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,38 (dt, J = 13,7, 6,8 Hz, 1H), 2,36 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 6,9 Hz, 6H).
- 10 Ejemplo 43. 6-(4-((2-(2-fluoropiridin-4-il)-5-isopropiltiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



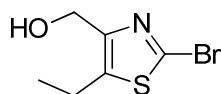
- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la síntesis del Ejemplo 36. El producto en bruto se suspendió en CH<sub>3</sub>CN, se sometió a ultrasonido y se filtró. El sólido resultante se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 4 g (0 a 40 % EtOAc-DCM) para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,063 g, 60 %). CL (Método C): 2,457 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z 552,110, encontrado 552,1181. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,68 (dt, J = 5,5, 1,6 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,72 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,53 (dt, J = 13,6, 7,0 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 7,0 Hz, 6H).
- 20

#### Ejemplo 44

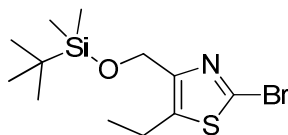
- 25 4-(5-etil-4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida



- 30 44A. (2-bromo-5-etiltiazol-4-il)metanol

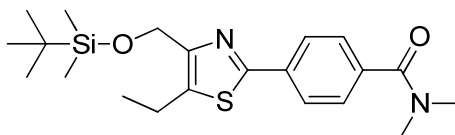


- 35 El compuesto se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 37A. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego la mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, agua y salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub> y se evaporó para dar el producto deseado como un aceite incoloro (0,156 g, 88 %). CLEM (APCI): calc. para C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>BrNOS [M+H]<sup>+</sup> m/z 220,95, encontrado 205,9 (M+H-OH). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 4,63 (amplio s, 2H), 2,82 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 2,29 (amplio s, 1H), 1,28 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

44B. 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-etiltiazol

5 El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 37B. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 12 g (0 a 50 % EtOAc-hexanos) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,173 g, 73 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_{12}H_{23}BrNOSSi$   $[M+H]^+$   $m/z$  336,04, encontrado 337,1. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 4,73 (s, 2H), 2,88 (c,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 1,28 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

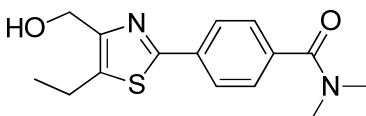
10

44C. 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-etiltiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida

15 El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 36A. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 4 g (0 a 60 % EtOAc-DCM) para dar el compuesto del título como un aceite amarronado (0,155 g, 75 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_{21}H_{33}N_2O_2SSi$   $[M+H]^+$   $m/z$  405,20, encontrado 405,2. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,90-7,96 (m,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,44-7,50 (m,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,13 (amplio s, 3H), 3,01 (amplio s, 3H), 2,96 (c,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 1,34 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,13 (s, 6H).

20

## 44D. 4-(5-etil-4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida

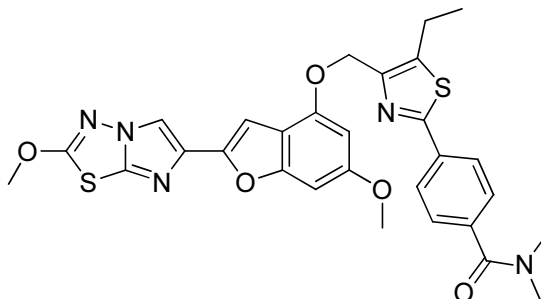


25 El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 36B. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con  $NaHCO_3$  acuoso saturado, agua y salmuera, se secó en  $MgSO_4$  y se evaporó. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 4 g (0 a 15 % MeOH-DCM) para dar el producto deseado como un aceite incoloro (0,094 g, 85 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_{15}H_{19}N_2O_2S$   $[M+H]^+$   $m/z$  291,109, encontrado 291,1. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,91 - 7,96 (m,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,46 - 7,51 (m,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 4,73 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 3,14 (amplio s, 3H), 3,01 (amplio s, 3H), 2,89 (c,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 2,40 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 1,34 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H).

30

## Ejemplo 44. 4-(5-etil-4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida

35



40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 36. El producto en bruto se suspendió en  $CH_3CN$ , se sometió a ultrasonido y se filtró antes de purificarlo en ISCO usando una columna RediSep de 4 g (0 a 70 % EtOAc-DCM) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,059 g, 49 %). CL (Método C): 2,409 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{29}H_{28}N_5O_5S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  590,145, encontrado 590,1505. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,94 - 8,00 (m,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,46 - 7,52 (m,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,71 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 6,58 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,14 (amplio s, 3H), 2,95 - 3,06 (m, 5H), 1,35 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H).

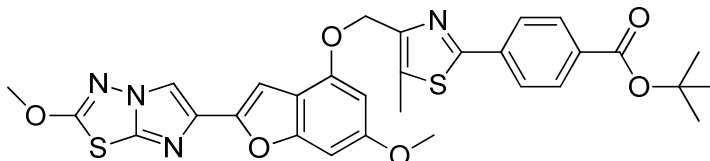
45



## Ejemplo 45

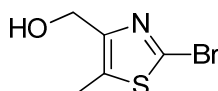
4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)benzoato de *tert*-butilo

5



45A. (2-bromo-5-metiltiazol-4-il)metanol

10

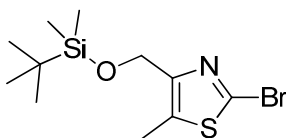


El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 37A. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego la mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, agua y salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub> y se evaporó para dar el producto deseado como un aceite incoloro (0,843 g, 96 %). CLEM (APCI): calc. para C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>BrNOS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 207,94, encontrado 208,0.

15

45B. 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metiltiazol

20

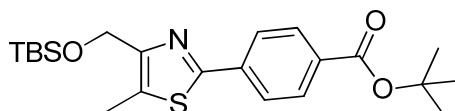


El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 37B. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 40 g (50 a 100 % DCM-hexanos) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,682 g, 52 %). CLEM (APCI): calc. para C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>BrNOSSi [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 322,03, encontrado 322,0. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 4,64 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

25

45C. 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)benzoato de *tert*-butilo

30



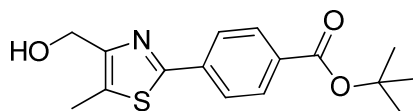
En un vial cerrable herméticamente, una suspensión de ácido (4-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)borónico (0,611 g, 2,75 mmol) y 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metiltiazol (0,682 g, 2,116 mmol) en tolueno (34 ml) y etanol (9,3 ml) se trató con carbonato de sodio acuoso 2 M (1,27 ml, 2,54 mmol) y luego se purgó con nitrógeno durante 5 min. A esta mezcla, se añadió dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio(II).DCM (0,091 g, 0,133 mmol), el vial se cerró herméticamente, y la mezcla se calentó a 95 °C durante 4 h. La mezcla de reacción enfriada se dividió en acetato de etilo-bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. La cromatografía del residuo en gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de diclorometano en hexano) dio 0,654 g (74 %) del compuesto del título. CL (Método A): 2,966 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>3</sub>SSi [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 420,2029; encontrado 420,2038. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,97-8,10 (m, 2H), 7,85-7,97 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,62 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 0,14 (s, 6H).

35

40

45D. 4-(4-(hidroximetil)-5-metiltiazol-2-il)benzoato de *tert*-butilo

45

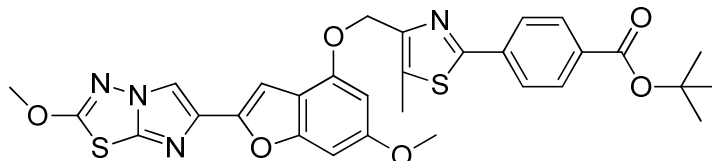


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 37D. CL (Método A): 2,225 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 306,1164; encontrado 306,1161. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

7,99-8,07 (m, 2H), 7,87-7,99 (m, 2H), 4,74 (d,  $J = 5,77$  Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,35 (t,  $J = 5,77$  Hz, 1H), 1,62 (s, 9H).

**Ejemplo 45.** 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)benzoato de *terc*-butilo

5

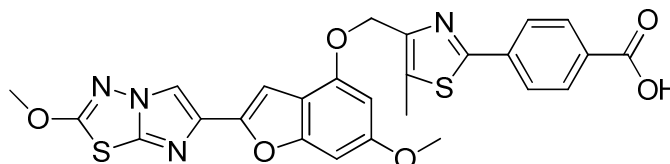


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento general de Mitsunobu descrito en el Ejemplo 36. CL (Método A): 2,761 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{30}H_{29}N_4O_6S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  605,1529; encontrado 605,1518. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 8,00-8,07 (m, 2H), 7,92-7,99 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,69-6,73 (m, 1H), 6,55-6,59 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,62 (s, 9H).

10

### Ejemplo 46

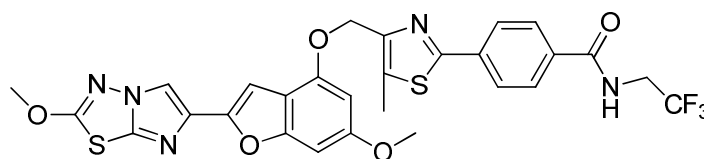
15 **Ácido** 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)benzoico



20 El compuesto del título se preparó del Ejemplo 45 anterior de acuerdo con el método de desprotección general descrito en el Ejemplo 39D. CL (Método A): 2,436 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{26}H_{21}N_4O_6S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  549,0903; encontrado 549,0898. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm: 13,07 (amplio s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,92-8,01 (m, 4H), 6,87 (s, 1H), 6,76-6,79 (m, 1H), 6,60-6,64 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

### Ejemplo 47

25 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida



30

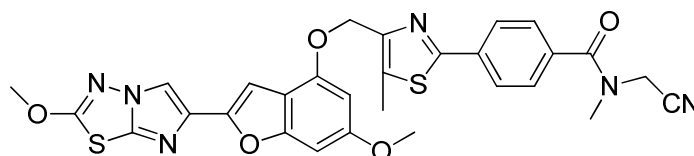
El compuesto del título se preparó del Ejemplo 46 de acuerdo con el método de acoplamiento de amida general descrito en el Ejemplo 39. CL (Método A): 2,412 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{28}H_{23}F_3N_5O_5S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  630,1093; encontrado 630,1092. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 7,99 (d,  $J = 8,22$  Hz, 2H), 7,76-7,88 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,32 (t,  $J = 6,46$  Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,06-4,22 (m, 5H), 3,83 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

35

### Ejemplo 48

40 N-(cianometil)-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)-N-metilbenzamida

40



El compuesto del título se preparó del Ejemplo 46 de acuerdo con el método de acoplamiento de amida general descrito en el Ejemplo 39. CL (Método A): 2,327 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{29}H_{25}N_6O_5S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  601,1328; encontrado 601,1328. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 8,00 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,52-7,59 (m, 2H), 7,05 (s, 1H),

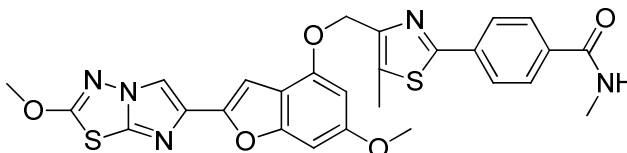
45

6,69-6,74 (m, 1H), 6,53-6,59 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,48 (amplio s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

### Ejemplo 49

5

4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiliazol-2-il)-N-metilbenzamida



10

El compuesto del título se preparó del Ejemplo 46 de acuerdo con el método de acoplamiento de amida general descrito en el Ejemplo 39. CL (Método A): 2,364 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{27}H_{24}N_5O_5S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  562,1219; encontrado 562,1215. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 7,98 (d,  $J = 8,22$  Hz, 2H), 7,78-7,86 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,65-6,76 (m, 1H), 6,53-6,59 (m, 1H), 6,12-6,24 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,05 (d,  $J = 5,09$  Hz, 3H), 2,58 (s, 3H).

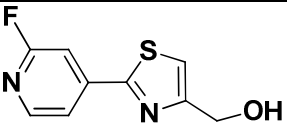
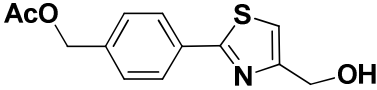
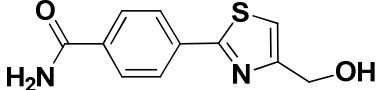
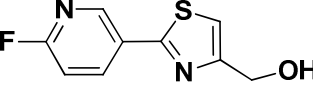
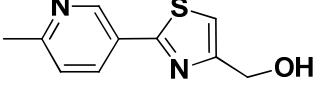
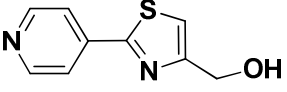
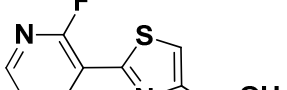
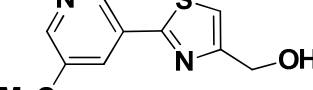
15

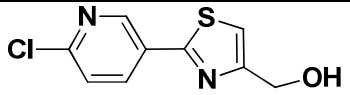
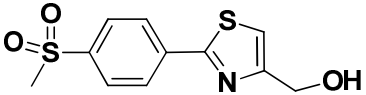
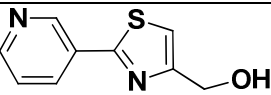
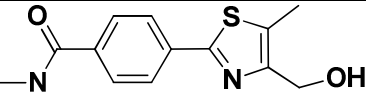
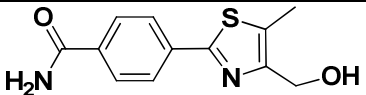
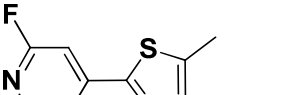
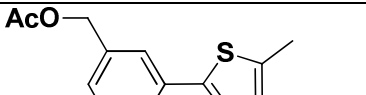
### Preparación de alcoholes

20

Los siguientes alcoholes adicionales se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 36 a 49.

Estructura	Fórmula	Calc. $[M+H]^+$ $m/z$	CLEM $[M+H]^+$ $m/z$	Tiempo de retención de HPLC (Min)/ Método	RMN
	$C_{11}H_8N_2OS$	217,0	217,0	1,804 / A	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 8,27 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,86 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,26 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H).
	$C_{12}H_{11}NO_3S$	250,0532	250,0566	1,813 / A	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 7,80 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,72 (amplio s, 1H), 7,46 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 4,83 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (amplio t, 1H).
	$C_{11}H_8N_2OS$			1,809 / A	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm : 8,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 4,87 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,22 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H).
	$C_{13}H_{14}N_2O_2S$	263,0849	263,0854	1,744 / A	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 7,96 - 8,04 (m, 2H), 7,43 - 7,54 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 4,84 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,15 (amplio s, 3H), 3,02 (amplio s, 3H), 2,33 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H).

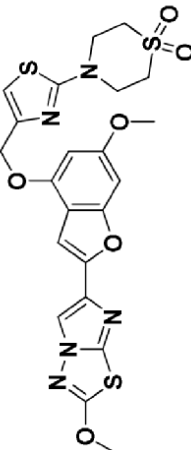
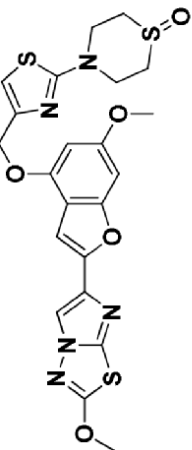
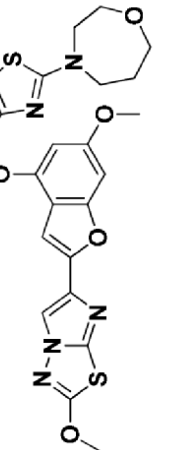
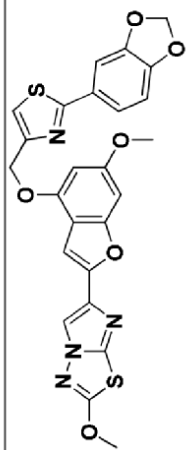
	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> FN <sub>2</sub> OS	211,0336	211,032	1,633 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 8,32 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,89 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,24 (t, J = 5,9 Hz, 1H).
	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> S	264,0689	264,0687	1,928 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,84 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,29 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H).
	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	235,0536	235,0537	1,528 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 8,08 (amplio s, 1H), 7,95 - 8,02 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (amplio s, 1H), 5,41 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 5,3 Hz, 2H).
	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> FN <sub>2</sub> OS			1,357 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 8,78 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,43 - 8,52 (m, 1H), 7,57 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 5,43 (amplio t, 1H), 4,64 (amplio d, 2H).
	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> OS	207,0587	207,0593	0,853 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 9,05 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,85 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,38 (t, J = 5,4 Hz, 1H).
	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> OS	193,043	207,0437	0,710 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 8,67 - 8,77 (m, 2H), 7,77 - 7,87 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 4,88 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,32 (t, J = 5,9 Hz, 1H).
	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> FN <sub>2</sub> OS			1,412 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 8,67 - 8,79 (m, 1H), 8,28 (amplio d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 4,88 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,23 (t, J = 6,0 Hz, 1H).
	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	223,0536	223,053	1,168 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 8,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,77 - 7,80 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,87 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,27 (t, J = 5,9 Hz, 1H).

	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>2</sub> OS	227,004	227,0036	1,529 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 8,94 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,86 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,21 (t, J = 5,9 Hz, 1H).
	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	270,0252	270,026	1,337 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 8,12 - 8,19 (m, 2H), 7,99 - 8,06 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 4,88 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,24 (t, J = 5,9 Hz, 1H).
	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> OS	193,043	193,0445	0,836 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 9,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,67 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,22 - 8,27 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,87 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,37 (t, J = 5,9 Hz, 1H).
	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	277,1005	277,1013	1,845 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7,92 (~ d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,48 (~ d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,73 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,13 (amplio s, 3H), 3,01 (amplio s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,48 (t, J = 5,9 Hz, 1H).
	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	249,0692	249,0692	1,658 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 8,06 (amplio s, 1H), 7,90 - 8,00 (m, 4H), 7,44 (amplio s, 1H), 5,14 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,5 (Me en DMSO).
	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> FN <sub>2</sub> OS	225,0492	225,0494	1,551 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,76 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,30 (t, J = 5,9 Hz, 1H).
	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> S	278,0845	278,0849	1,996 / A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7,90 (s, 1H), 7,80 - 7,84 (m, 1H), 7,37 - 7,46 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,73 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,43 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H).

## Ejemplos 50 a 82

5 Los siguientes ejemplos adicionales se prepararon, se aislaron y se caracterizaron usando los métodos descritos anteriormente.

Ej.	Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] <sup>+</sup> m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	CLEM [M+H] <sup>+</sup> m/z	RMN
50		C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	471,1155	2,574 / A	471,1236	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,71 (amplio d, 1H), 6,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,90 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,10 - 2,18 (m, 1H), 1,02 (d, J = 6,7 Hz, 6H)
51		C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	528,137	2,572 / A	528,1415	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,70 (amplio d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,70 - 3,82 (m, 4H), 2,76 (dd, J = 12,9, 11,0 Hz, 2H), 1,27 (d, J = 6,3 Hz, 6H)
52		C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	457,0999	2,517 / A	457,1057	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm : 7,85 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,71 (amplio d, 1H), 6,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,3 - 3,4 (m, 1H), 1,44 (d, J = 7,0 Hz, 6H)
53		C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>3</sub>	516,0828	2,481 / A	516,0887	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,70 (amplio d, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,44 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 - 3,90 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 2,68 - 2,79 (m, 4H)

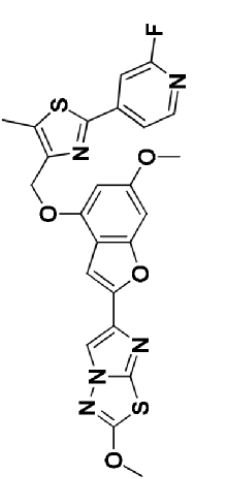
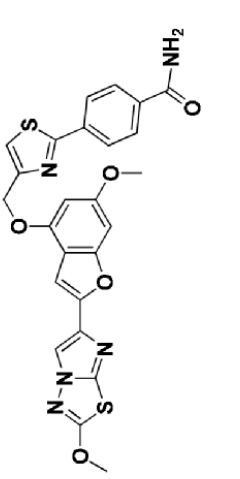
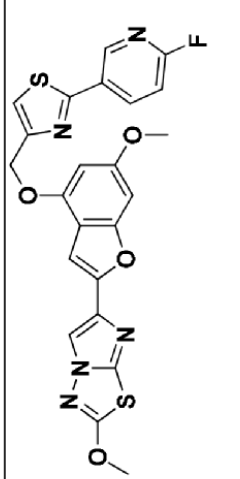
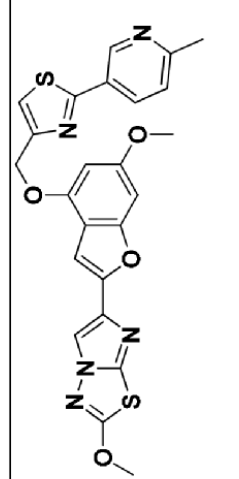
54		$C_{22}H_{21}N_5O_6S_3$	548,0727	2,47 / A	548,0744	RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,98 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,83 (amplo d, 1H), 6,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,89 - 3,99 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,21 - 3,28 (m, 4H).
55		$C_{22}H_{21}N_5O_5S_3$	532,0778	2,526 / A	532,0839	RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm: 8,37 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,82 (amplo d, 1H), 6,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,82 - 3,96 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 2,91 - 3,06 (m, 2H), 2,75 - 2,85 (m, 2H).
56		$C_{23}H_{23}N_5O_5S_2$	514,1213	2,411 / A	514,1258	RMN $^1H$ (400 MHz, CDCl $_3$ ) $\delta$ ppm: 7,86 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,72 (amplo s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,49 (amplo s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,90 - 4,0 (m., 4H), 3,85 (s, 3H), 3,78 - 3,88 (m, 4H), 2,09 - 2,21 (m, 2H).
57		$C_{25}H_{18}N_4O_6S_2$	535,0741	2,681 / A	535,0766	RMN $^1H$ (400 MHz, CDCl $_3$ ) $\delta$ ppm: 7,87 (amplo s, 1H), 7,49 - 7,62 (m, 3H), 7,39 (amplo s, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (amplo s, 1H), 6,50 (amplo s, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

58		$C_{21}H_{17}F_3N_4O_4S_2$	511,0716	2,499 / A	511,0773	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 7,86 (s, 1H), 7,32 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 6,70 (amplio d, 1H), 6,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,28 (amplio s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,26 - 3,35 (m, 2H), 2,63 - 2,79 (m, 2H).
59		$C_{23}H_{22}N_4O_4S_3$	515,0876	2,613 / A	515,091	RMN $^1H$ (400 MHz, $DMSO-d_6$ ) $\delta$ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,84 (amplio d, 1H), 6,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,10 - 3,18 (m, 1H), 2,75 - 2,86 (m, 2H), 2,63 - 2,74 (m, 2H), 2,30 - 2,42 (m, 2H), 1,72 - 1,88 (m, 2H).
60		$C_{23}H_{22}N_4O_4S_2$	483,1155	2,549 / A	483,1191	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,71 (amplio d, 1H), 6,43 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,09 - 3,17 (m, 2H), 1,68 - 1,78 (m, 2H), 0,74 - 0,88 (m, 1H), 0,44 - 0,52 (m, 2H), 0,06 - 0,15 (m, 2H).
61		$C_{25}H_{17}N_5O_4S_2$	516,0795	2,561 / A	516,0823	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 8,29 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (amplio t, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (amplio d, 1H), 6,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).
62		$C_{26}H_{20}N_4O_6S_2$	549,0897	2,538 / A	549,0534	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 7,86 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (amplio s, 1H), 7,47 (amplio t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (amplio d, 1H), 6,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

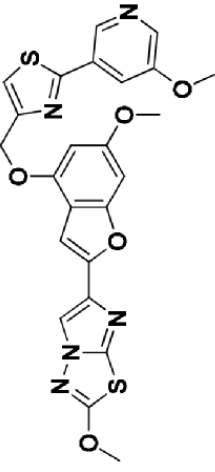
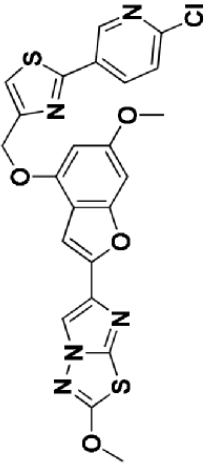
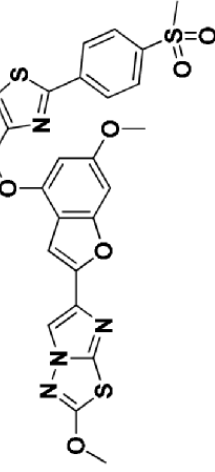
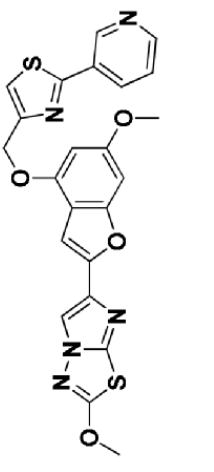


63		$C_{24}H_{18}N_4O_5S_2$	507,0729	2,459 / A	507,0831	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 9,77 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,35 - 7,41 (m, 2H), 7,27 - 7,34 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,88 - 6,92 (m, 1H), 6,85 (amploio d, 1H), 6,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).
64		$C_{25}H_{17}N_5O_4S_2$	516,0795	2,607 / A	516,0805	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 8,09 (amploio d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (amploio d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,73 (amploio d, 1H), 6,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).
65		$C_{27}H_{23}N_5O_5S_2$	562,1213	2,592 / A	562,1235	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 7,99 - 8,06 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (amploio d, 1H), 6,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,15 (amploio s, 3H), 3,04 (amploio s, 3H).
66		$C_{28}H_{25}N_5O_5S_2$	576,137	2,571 / A	576,1386	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,71 (amploio s, 1H), 6,56 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,13 (amploio s, 3H), 3,02 (amploio s, 3H), 2,58 (s, 3H).

67		$C_{23}H_{16}NFN_5O_4S_2$	510,0701	2,602 / A	510,0739	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 8,33 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (amplio d, 1H), 6,46 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).
68		$C_{27}H_{22}N_4O_6S_2$	563,1054	2,634 / A	563,1053	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 7,97 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (amplio d, 1H), 6,48 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).
69		$C_{25}H_{20}N_4O_5S_2$	521,0948	2,500 / A	521,0948	RMN $^1H$ (400 MHz, $DMSO-d_6$ ) $\delta$ ppm: 8,36 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,84 (amplio d, 1H), 6,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,31 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).
70		$C_{26}H_{21}N_5O_5S_2$	548,1057	2,445 / A	548,1054	RMN $^1H$ (400 MHz, $DMSO-d_6$ ) $\delta$ ppm: 8,37 (s, 1H), 8,07 (amplio s, 1H), 7,93 - 8,01 (m, 4H), 7,46 (amplio s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,85 (amplio d, 1H), 6,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

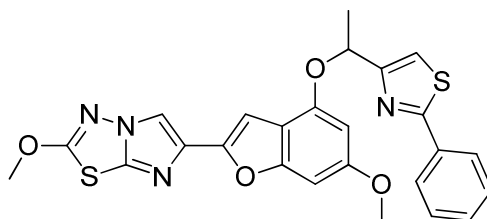
71		$C_{24}H_{18}FN_5O_4S_2$	524,0857	2,382 / A	524,0882	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 – 7,68 (m, 1H), 7,44 (amplio s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,72 (amplio d, 1H), 6,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).
72		$C_{25}H_{19}BrN_5O_4S_2$	534,09	2,457 / A	534,0902	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 8,37 (s, 1H), 8,09 (amplio s, 1H), 7,98 – 8,07 (m, 4H), 7,97 (s, 1H), 7,48 (amplio s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,85 (amplio d, 1H), 6,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).
73		$C_{23}H_{16}FN_5O_4S_2$	510,0701	2,347 / A	510,0706	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 8,80 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,39 (dddd, J = 8,6, 7,4, 2,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,12 (amplio s, 1H), 7,05 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 6,74 (amplio d, 1H), 6,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).
74		$C_{24}H_{19}N_5O_4S_2$	506,0951	2,176 / A	506,0952	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 9,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (amplio d, 1H), 6,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

75		$C_{23}H_{17}N_5O_4S_2$	492,0795	2,143 / A	492,0796	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 8,70 - 8,77 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,82 - 7,86 (m, 2H), 7,52 (amplo s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (amplo d, 1H), 6,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).
76		$C_{28}H_{24}N_4O_6S_2$	577,121	2,660 / A	577,1213	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 7,93 (s, 1H), 7,86 (amplo d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,37 - 7,47 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,71 (amplo d, 1H), 6,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).
77		$C_{26}H_{22}N_4O_5S_2$	535,1104	2,535 / A	535,1102	RMN $^1H$ (400 MHz, $DMSO-d_6$ ) $\delta$ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (amplo d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 - 7,48 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,84 (amplo d, 1H), 6,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,33 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,57 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).
78		$C_{23}H_{16}FN_5O_4S_2$	510,0701	2,452 / A	510,0691	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 8,76 (ddd, J = 9,5, 7,5, 2,2 Hz, 1H), 8,24 - 8,33 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,57 (amplo s, 1H), 7,32 - 7,41 (m, 1H), 7,12 (amplo s, 1H), 6,73 (amplo d, 1H), 6,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

79		$C_{24}H_{19}N_5O_5S_2$	522,09	2,383 / A	522,0874	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 8,75 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (amplio s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (amplio d, 1H), 6,48 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).
80		$C_{23}H_{16}ClN_5O_4S_2$	526,0405	2,429 / A	526,0402	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 8,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,73 (amplio d, 1H), 6,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).
81		$C_{25}H_{20}N_4O_6S_3$	569,0618	2,310 / A	569,0624	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 8,14 - 8,22 (m, 2H), 8,00 - 8,07 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (amplio d, 1H), 6,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,11 (s, 3H).
82		$C_{23}H_{17}N_5O_4S_2$	492,0795	2,307 / A	492,0798	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 9,16 - 9,24 (m, 1H), 8,68 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,25 - 8,30 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 - 7,44 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (amplio d, 1H), 6,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

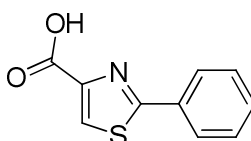
**Ejemplo 83**

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



5

83A. Ácido 2-feniltiazol-4-carboxílico

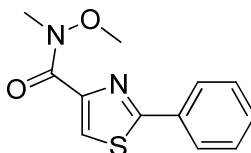


10

Una solución de 2-feniltiazol-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 4B, 3,046 g, 13,06 mmol) en metanol (20 ml) se trató con una solución de NaOH (1,044 g, 26,1 mmol) en agua (10 ml), que se añadió gota a gota durante 2 min, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego el metanol se evaporó a presión reducida, y la pasta residual se diluyó con una mezcla de agua (30 ml) y acetato de etilo (200 ml). El pH se ajustó a ~ 3 con ácido clorhídrico concentrado, la fase orgánica se separó, y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 150 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (3 x 35 ml) y se secó en sulfato de magnesio anhidro. Después de la concentración del disolvente a presión reducida, el residuo sólido obtenido se secó al vacío durante 18 h para obtener 2,629 g (98 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco cristalino. CL (Método A): 1,842 min. HRMS (IEN) Anal. calc. para  $C_{10}H_8NO_2S$   $[M+H]^+$   $m/z$  206,027; encontrado 206,0266. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,30 (s, 1H), 7,94 - 8,05 (m, 2H), 7,4 - 7,55 (m, 3H).

15

20

83B. *N*-metoxi-*N*-metil-2-feniltiazol-4-carboxamida

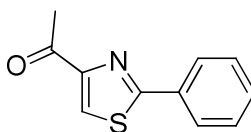
25

Una mezcla de ácido 2-feniltiazol-4-carboxílico (1,00 g, 4,87 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con cloruro de oxalilo (1,237 g, 9,75 mmol) y una gota de *N,N*-dimetilformamida, y la mezcla resultante se agitó a 22 °C durante 4 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el sólido residual se coevaporó con tolueno (10 ml). Este sólido se diluyó con diclorometano (10 ml) y se añadió gota a gota durante 2 min a una mezcla enfriada con hielo de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (0,713 g, 7,31 mmol) y trietilamina (2,03 ml, 14,62 mmol) en diclorometano (20 ml). Luego el baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla con un precipitado blanco se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml) y diclorometano (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar un aceite transparente. Este aceite se sometió a cromatografía en gel de sílice (elución con tolueno-acetato de etilo; 8:2 a 7:3) para obtener 1,054 g (87 %) del compuesto del título como un aceite transparente. CL (Método A): 2,022 min. HRMS (IEN) Anal. calc. para  $C_{12}H_{13}N_2O_2S$   $[M+H]^+$   $m/z$  249,0692; encontrado 249,0694. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,03 (s, 1H), 7,91 - 8,01 (m, 2H), 7,39 - 7,55 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,51 (amplio s, 3H).

30

35

40 83C. 1-(2-feniltiazol-4-il)etanona

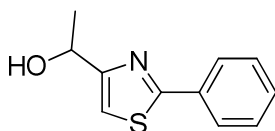


45

Una solución de *N*-metoxi-*N*-metil-2-feniltiazol-4-carboxamida (1,00 g, 4,03 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) a 0 °C se trató con bromuro de metilmagnesio (1 M en butiléter, 6,0 ml, 6,0 mmol) gota a gota durante 2 min. La solución de color amarillo pálido resultante se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego la mezcla de reacción se inactivó

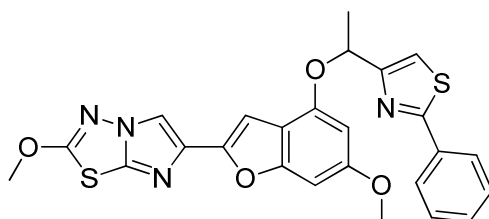
mediante la adición a una mezcla de hielo (aprox. 200 g) y ácido clorhídrico concentrado (2 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y el extracto orgánico se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar un sólido de color blanco. Este sólido se sometió a cromatografía en gel de sílice (elución con 0-5 % acetato de etilo-tolueno) para dar 0,806 g (98 %) del compuesto del título como prismas incoloros. CL (Método A): 2,017 min. HRMS (IEN) Anal. calc. para  $C_{11}H_{10}NOS$   $[M+H]^+$   $m/z$  204,0478; encontrado 204,0484. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,14 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,95 - 8,05 (m, 2H), 7,43 - 7,57 (m, 3H), 2,76 (d,  $J = 1,6$  Hz, 3H).

83D. 1-(2-feniltiazol-4-il)etanol



Una solución de 1-(2-feniltiazol-4-il)etanol (0,410 g, 2,017 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con borohidruro de sodio (0,114 g, 3,03 mmol) y luego con metanol (0,040 ml, 1,0 mmol). La mezcla púrpura resultante se agitó a 0 °C durante 15 min y luego a 23 °C durante 5 h. La mezcla se volvió a enfriar en hielo y se trató gota a gota con 1 ml de 50 % de ácido acético acuoso. Luego la mezcla se dividió en acetato de etilo (200 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a presión reducida para dar un jarabe de color amarillo. Este material se sometió a cromatografía en gel de sílice (elución con 20-40 % acetato de etilo-tolueno) para dar 0,392 g (95 %) del material del título como un jarabe de color amarillo pálido. CL (Método A): 1,874 min. HRMS (IEN) Anal. calc. para  $C_{11}H_{12}NOS$   $[M+H]^+$   $m/z$  206,0634; encontrado 206,0638. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,9 - 8,0 (m, 2H), 7,4 - 7,5 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 5,05 (c,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 2,87 (amplio s, 1H), 1,63 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H).

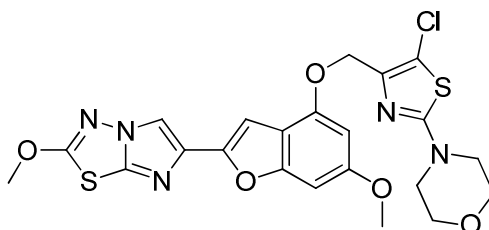
**Ejemplo 83. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-(1-(2-feniltiazol-4-il)etoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**



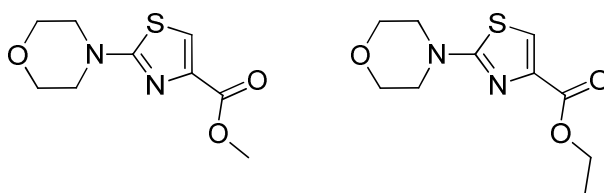
Una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,080 g, 0,252 mmol) y 1-(2-feniltiazol-4-il)etanol (0,062 g, 0,303 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se trató a 22 °C y en nitrógeno con tri-*n*-butilfosfina (0,157 ml, 0,63 mmol), que se añadió en una porción, y luego con una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,083 g, 0,328 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml), que se añadió gota a gota durante 30 min. Después de 2 h más a 22 °C, la mezcla de reacción se dividió en diclorometano y bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar un residuo vítreo. La cromatografía en gel de sílice (gradiente de elución de acetato de etilo en diclorometano) dio 0,078 g (61 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco, después de la trituración con acetonitrilo. CL (Método A): 2,596 min. HRMS (IEN) Anal. calc. para  $C_{25}H_{20}N_4O_5S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  505,0999; encontrado 505,1001. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,95 - 8,0 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,68 (amplio d, 1H), 6,39 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 5,73 (c,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,82 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H).

**Ejemplo 84**

4-(5-cloro-4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)tiazol-2-il)morfolina

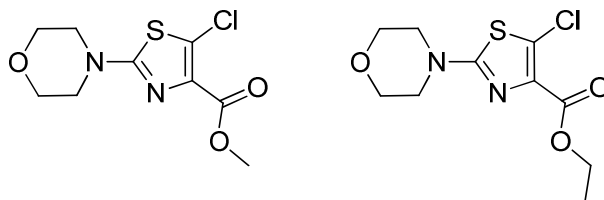


84A. Metil y etil-2-morfolinotiazol-4-carboxilato



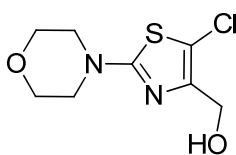
Una solución de morfolina (3,0 ml, 34,2 mmol) en EtOH (50 ml) se trató con 2-bromotiazol-4-carboxilato de metilo (1,65 g, 7,43 mmol) y DIEA (6,8 ml, 39,4 mmol), y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 18 h en N<sub>2</sub>.  
 5 Luego la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 24 g (0 a 30 % EtOAc-DCM) para dar el producto (1,22 g, 72 %; mezcla de ésteres de metilo y etilo) como un aceite de color amarillo. Esta mezcla se usó como tal en la siguiente etapa. CLEM (APCI): calc. para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 277,03, encontrado 277,1; CLEM (APCI): calc. para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 229,06, encontrado 229,1.

84B. Éster etílico del ácido 5-cloro-2-morfolinotiazol-4-carboxílico y metiléster del ácido 5-cloro-2-morfolinotiazol-4-carboxílico



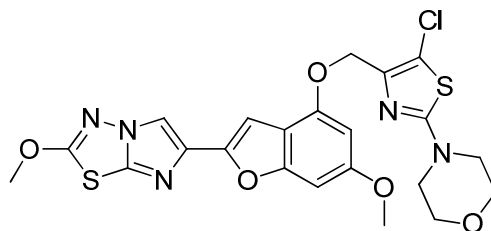
Una mezcla de éster etílico y metiléster del ácido 2-morfolinotiazol-4-carboxílico (1,22 g, 5,04 mmol) en una mezcla de DCM-CHCl<sub>3</sub>-ácido acético (1:1:1, 9 ml) se trató a 22 °C con N-clorosuccinimida (0,807 g, 6,04 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se añadió más NCS (0,050 g), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 18 h. Luego se añadió Celite, y la mezcla se concentró. Se añadió DCM, y luego NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub> y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 24 g (0 a 30 % EtOAc-DCM) para dar los ésteres del título como un sólido de color blanco (0,746 g, 54 %). Esta mezcla se usó como tal en la siguiente etapa. CLEM (APCI): calc. para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 277,03, encontrado 277,1; CLEM (APCI): calc. para C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 263,02, encontrado 263,0. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 4,38 (c, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,76 - 3,83 (m, 4H), 3,40 - 3,49 (m, 4H), 1,40 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H).

84C. (5-cloro-2-morfolinotiazol-4-il)metanol



Una mezcla de éster etílico y metiléster del ácido 2-morfolinotiazol-4-carboxílico (0,746 g, 2,70 mmol) en Et<sub>2</sub>O (50 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con LAH (0,307 g, 8,09 mmol). Luego el baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla resultante se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a -78 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de acetato de etilo (5 ml) durante 5 min. Después de 10 min, se añadió gota a gota agua (8,0 ml) durante 5 min, luego una solución acuosa de NaOH 1 N (8,5 ml) y finalmente agua (10 ml). El baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente hasta que se tornó de color blanco (aprox. 30 min). Luego la suspensión se filtró, y la torta de filtro se lavó con éter dietílico (10 ml). El filtrado combinado se lavó con salmuera y se secó en sulfato de magnesio anhidro. La evaporación dio el compuesto deseado como un sólido de color blanquecino (0,249 g, 39 %). Este material se usó como tal en la siguiente etapa.  
 40 CLEM (APCI): calc. para C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 235,02, encontrado 235,1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 4,52 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,76 - 3,84 (m, 4H), 3,37 - 3,44 (m, 4H), 2,32 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H)

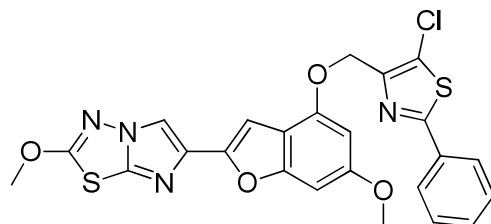


**Ejemplo 84. 4-(5-cloro-4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b] tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)tiazol-2-il)morfolina**

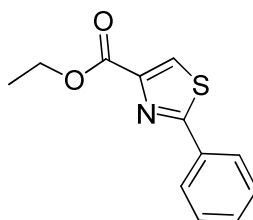
5 Se añadieron 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,070 g, 0,22 mmol) y (5-cloro-2-morfolinotiazol-4-il)metanol (0,057 g, 0,24 mmol) a un matraz de fondo redondo de 25 ml que luego se purgó con N<sub>2</sub>. Luego se añadieron THF seco (4 ml) y tri-n-butilfosfina (0,14 ml, 0,55 mmol), y la mezcla de reacción se trató gota a gota con una solución de 1,1' (azodicarbonil)dipiperidina (0,139 g, 0,55 mmol) en THF seco (3,5 ml) durante 1 h. La suspensión de color beis resultante se agitó durante 2 h más a temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub> y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 4 g (0 a 40 % EtOAc-DCM). El sólido obtenido se suspendió en MeOH, se sometió a ultrasonido, se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título (0,082 g, 70 %) como un sólido de color blanco. CL (Método C): 2,366 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 534,059, encontrado 534,0719. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,83 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,70 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,77 – 3,83 (m, 4H), 3,39 – 3,46 (m, 4H).

**Ejemplo 85**

20 6-(4-((5-cloro-2-feniltiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoximidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

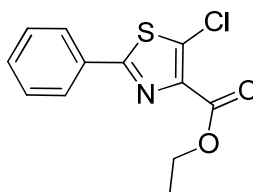


25 85A. 2-feniltiazol-4-carboxilato de etilo



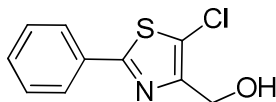
30 Una solución de benzotioamida (3,00 g, 21,87 mmol) en EtOH (70 ml) se trató gota a gota con bromopiruvato de etilo (5,10 g, 26,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de calentarla a reflujo durante 1,5 h. La mezcla enfriada se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó (NaHCO<sub>3</sub> acuoso y salmuera), se secó en MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 80 g (10 a 20 % EtOAc-hexano) para dar el compuesto del título (4,82 g, 94 %) como un aceite de color amarillo. CLEM (APCI): calc. para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 234,05, encontrado 234,1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,14 - 8,19 (m, 1H), 7,98 - 8,07 (m, 2H), 7,41 - 7,51 (m, 3H), 4,46 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H)

35 85B. Éster etílico del ácido 5-cloro-2-feniltiazol-4-carboxílico



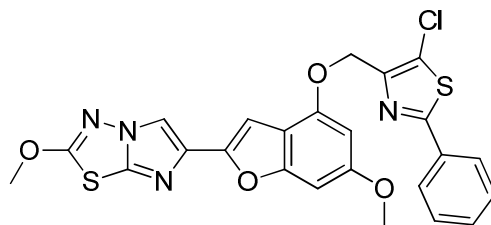
Se trató 2-feniltiazol-4-carboxilato de etilo (0,300 g, 1,29 mmol) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 84B anterior. El residuo en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 24 g (0 a 30 % EtOAc-hexano) para dar el material del título como un aceite incoloro (0,066 g, 19 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_{12}H_{11}ClNO_2S$   $[M+H]^+$   $m/z$  268,01, encontrado 268,0. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,87 - 7,94 (m, 2H), 7,42 - 7,50 (m, 3H), 4,48 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 1,46 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H)

85C. (5-cloro-2-feniltiazol-4-il)metanol



Se redujo éster etílico del ácido 5-cloro-2-feniltiazol-4-carboxílico (0,066 g, 0,25 mmol) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5B para dar el compuesto del título (0,048 g, 86 %) como un sólido de color amarillo pálido. CLEM (APCI): calc. para  $C_{10}H_9ClNOS$   $[M+H]^+$   $m/z$  226,00, encontrado 226,0. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,86 (dd,  $J = 6,5, 2,2$  Hz, 2H), 7,39 - 7,50 (m, 3H), 4,77 (s, 2H), 2,39 (amplio s, 1H)

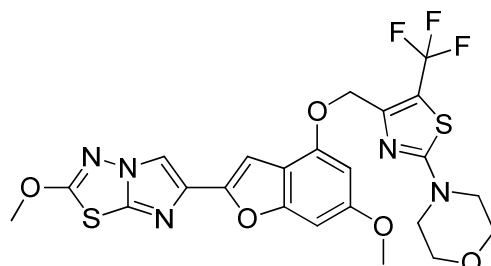
**Ejemplo 85.** 6-(4-((5-cloro-2-feniltiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



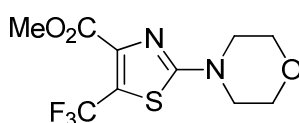
Se hicieron reaccionar 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,058 g, 0,18 mmol) y (5-cloro-2-feniltiazol-4-il)metanol (0,041 g, 0,18 mmol), como se describe en el Ejemplo 36. El residuo en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep Gold de 12 g (5 a 20 % EtOAc-DCM), y el producto obtenido se trituró con  $CH_3CN$ -MeOH. El sólido resultante se volvió a purificar en ISCO usando una columna RediSep de 4 g (0 a 10 % EtOAc-DCM) para dar el compuesto puro del título como un sólido de color amarillo pálido (0,048 g, 50 %). CL (Método C): 2,569 min. CLEM (APCI): calc. para  $C_{24}H_{18}ClN_4O_4S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  525,04, encontrado 525,10. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,86 (dt,  $J = 3,8, 3,0$  Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,39 - 7,46 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,55 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

**Ejemplo 86**

4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-(trifluorometil)tiazol-2-il)morfolina



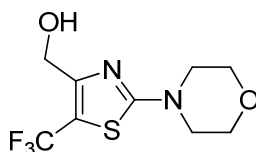
86A. 2-morfolino-5-(trifluorometil)tiazol-4-carboxilato de metilo



Este producto se preparó adaptando la metodología descrita por D. A. Nagib y W. C. MacMillan (Nature, **2011**, 480, 224). Por ello, un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 2-morfolinotiazol-4-carboxilato de metilo (0,200 g, 0,876 mmol) [cf. Ejemplo 84A], fosfato de potasio dibásico (1,831 g, 10,51 mmol) [previamente secado a 105 °C al vacío durante la noche] e hidrato de diclorotris(1,10-fenantrolin)-rutenio(II) (0,030 g, 0,04 mmol), y la mezcla se

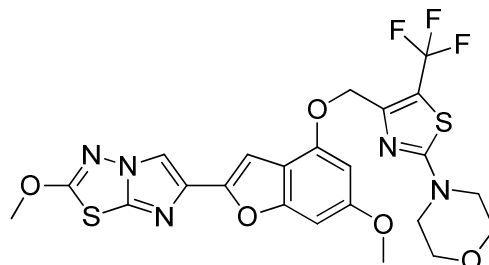
5 mantuvo al vacío durante 10 min. Luego el matraz se purgó con nitrógeno, se cargó con acetonitrilo (10 ml), se desgasificó en vacío leve durante 2 min y luego se volvió a purgar con nitrógeno. Luego se añadió cloruro de trifluorometansulfonilo (0,742 ml, 7,01 mmol) de una vez, y la suspensión naranja se agitó y se irradió con una lamparita fluorescente en forma de globo de 13 W durante 24 h. Luego la mezcla de reacción se inactivó mediante la  
 10 adición a una mezcla de acetato de etilo (200 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) y salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo oleoso de color amarillo pálido obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice (elución con diclorometano-acetato de etilo, 90:10) para dar 0,189 g (72 %) del material del título como placas de color blanco largas. CL (Método A): 2,047 min. HRMS (IEN): Anal. calc. para  $C_{10}H_{12}F_3N_2O_3S$   $[M+H]^+$   $m/z$  297,0515; encontrado 297,0526. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 3,94 (s, 3H), 3,78 - 3,87 (m, 4H), 3,50 - 3,59 (m, 4H).

86B. (2-morfolino-5-(trifluorometil)tiazol-4-il)metanol



15 Una solución de 2-morfolino-5-(trifluorometil)tiazol-4-carboxilato de metilo (0,177 g, 0,597 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml), en nitrógeno se enfrió a 0 °C y se trató con metanol (0,048 ml, 1,19 mmol) y luego con borohidruro de litio (0,026 g, 1,195 mmol), que se añadió de una vez. Después de 30 min, se retiró el baño de enfriamiento, y la solución turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se volvió a enfriar en hielo,  
 20 se inactivó con 50 % de ácido acético acuoso (dos gotas) y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). Esta mezcla se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo sólido de color blanco obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice (elución con acetato de etilo) para dar 0,144 g (90 %) del material del título como un sólido de color blanco. CL (Método A): 1,833 min. HRMS (IEN): Anal. calc. para  $C_9H_{12}F_3N_2O_2S$   $[M+H]^+$   $m/z$  269,0566; encontrado 269,0573. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 4,62 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 2H), 3,82 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 4H), 3,51 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 4H), 2,57 (t,  $J$  = 5,9 Hz, 1H).

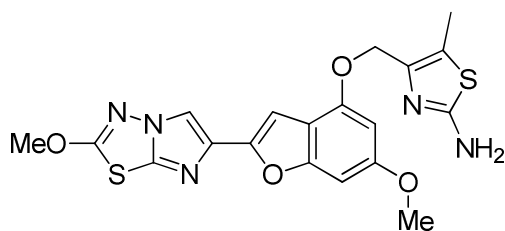
Ejemplo 86. 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-(trifluorometil)tiazol-2-il)morfolina



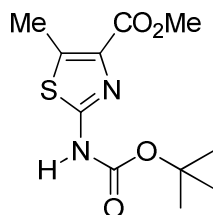
35 Una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,080 g, 0,252 mmol) y 2-morfolino-5-(trifluorometil)tiazol-4-il)metanol (0,074 g, 0,277 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se trató a 22 °C y en nitrógeno con tri-n-butilfosfina (0,128 g, 0,63 mmol), que se añadió en una porción, y luego con una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,102 g, 0,403 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), que se añadió gota a gota durante 30 min. Después de 2 h más a 22 °C, la mezcla de reacción se dividió en diclorometano y bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar un residuo vítreo. La cromatografía en gel de sílice (gradiente de elución de acetato de etilo en diclorometano) dio 0,104 g (73 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco, después de la trituración en acetonitrilo. CL (Método A): 2,576 min. HRMS (IEN): Anal. calc. para  $C_{23}H_{21}F_3N_5O_5S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  568,0931; encontrado 568,0978. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 7,84 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,71 (amplio s, 1H), 6,47 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,79 - 3,84 (m, 4H), 3,48 - 3,55 (m, 4H).

45 **Ejemplo 87**

4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-amina



87A. 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo



5

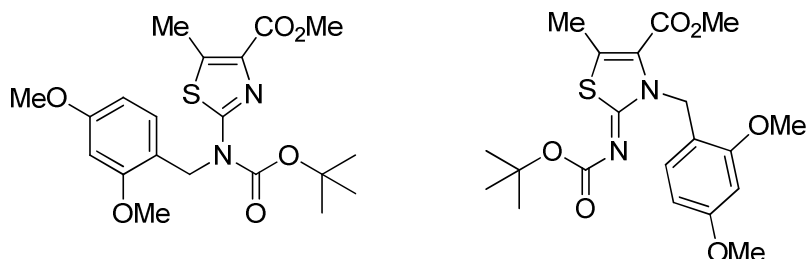
Una solución de 2-amino-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo (1,00 g, 5,81 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se trató con dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,27 g, 5,81 mmol), que se añadió de una vez, y luego con trietilamina (1,619 ml, 11,61 mmol) y DMAP (0,040 g, 0,327 mmol). La solución resultante se agitó a 22 °C durante 18 h. Luego la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y agua (50 ml), y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, ácido clorhídrico 0,1 N frío, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, y se secó en sulfato de magnesio anhidro. La evaporación del disolvente a presión reducida dio un aceite transparente que se sometió a cromatografía en gel de sílice (elución con tolueno-acetato de etilo, 8:2 a 7:3) para dar 1,319 g (83 %) del material del título como un sólido de color amarillo pálido. CL (Método A): 2,049 min. CLEM (APCI): Anal. calc. para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [M-H]<sup>-</sup> *m/z* 271; encontrado 271. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,24 (amplio s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

10

15

87B. 2-((*tert*-butoxicarbonil)(2,4-dimetoxibencil)amino)-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo y 2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-3-(2,4-dimetoxibencil)-5-metil-2,3-dihidrotiazol-4-carboxilato de (*Z*)-metilo.

20

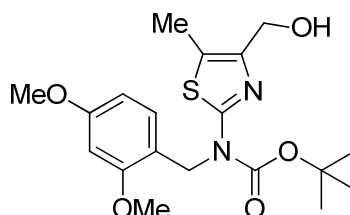


Una mezcla de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo (1,18 g, 4,33 mmol) y (2,4-dimetoxifenil)metanol (0,802 g, 4,77 mmol) en tetrahidrofurano seco (40 ml) se trató a 22 °C con tri-*n*-butilfosfina (2,67 ml, 10,83 mmol), que se añadió de una vez, y luego con una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (2,187 g, 8,67 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml), que se añadió gota a gota durante 40 min. La mezcla se agitó durante 2 h más y se dividió en acetato de etilo (250 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar un residuo tipo gel. La cromatografía en gel de sílice (elución con 0- 5 % acetato de etilo-tolueno) dio 0,993 g (54 %) de 2-((*tert*-butoxicarbonil)(2,4-dimetoxibencil)amino)-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo como un sólido de color blanco. CL (Método A): 2,388 min. HRMS (IEN): Anal. calc. para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 423,1584; encontrado 423,1474. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 6,96 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,43 (amplio s, 1H), 6,38 (amplio d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,43 (s, 9H). La elución adicional dio 0,287 g (16 %) de 2-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-3-(2,4-dimetoxibencil)-5-metil-2,3-dihidrotiazol-4-carboxilato de (*Z*)-metilo como un sólido de color blanco. CL (Método A): 2,310 min. HRMS (IEN): Anal. calc. para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 423,1584; encontrado 423,1481. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 6,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,34 - 6,40 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

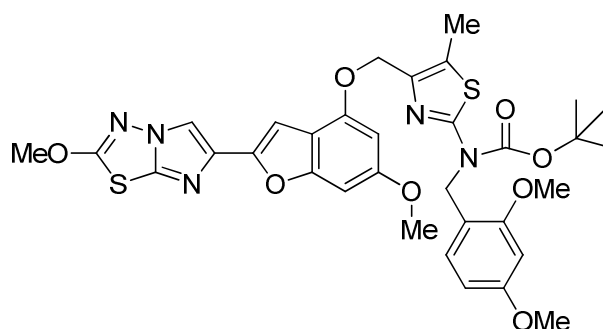
25

30

35

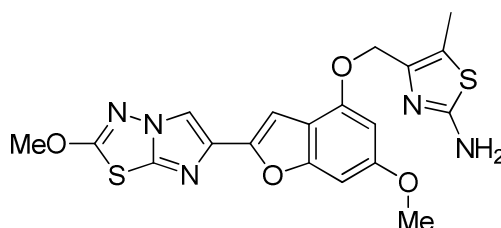
87C. 2,4-dimetoxibencil(4-(hidroximetil)-5-metiltiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo

- 5 Una solución de 2-((*tert*-butoxicarbonil)(2,4-dimetoxibencil)amino)-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo (0,650 g, 1,538 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y en nitrógeno se enfrió a 0 °C y se trató con metanol (0,124 ml, 3,08 mmol) y luego con borohidruro de litio (0,134 g, 6,15 mmol), que se añadió de una vez. Después de 10 min, se retiró el baño de enfriamiento, y la solución turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se volvió a enfriar y se inactivó con 50 % de ácido acético acuoso (1 ml). Después de que finalizó la evolución de hidrógeno, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (250 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, y luego se secó en sulfato de magnesio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo sólido obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice (elución con diclorometano-acetato de etilo 95: 5 a 9: 1) para dar 0,488 g (80 %) del material del título como un sólido de color blanco. CL (Método A): 2,213 min. HRMS (IEN): Anal. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 395,1635; encontrado 395,1627. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 6,91 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,38 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,49 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,32 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

87D. 2,4-dimetoxibencil(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo

- 25 Una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,378 g, 1,19 mmol) y 2,4-dimetoxibencil(4-(hidroximetil)-5-metiltiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,469 g, 1,19 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 ml) se trató a 22 °C con tri-*n*-butilfosfina (0,88 ml, 3,57 mmol), que se añadió en una porción, y luego con una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,450 g, 1,785 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), que se añadió gota a gota durante 40 min. Después de 2 h más a 22 °C, la mezcla de reacción se dividió en diclorometano (300 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar un residuo vítreo. La cromatografía en gel de sílice (elución con 0-5 % acetato de etilo-diclorometano) dio 0,622 g (75 %) del material del título como un sólido de color blanco. CL (Método A): 2,703 min. HRMS (IEN): Anal. calc. para C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 694,2005; encontrado 694,2006. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,83 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,47 (amplio s, 1H), 6,43 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,37 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

## Ejemplo 87. 4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-amina

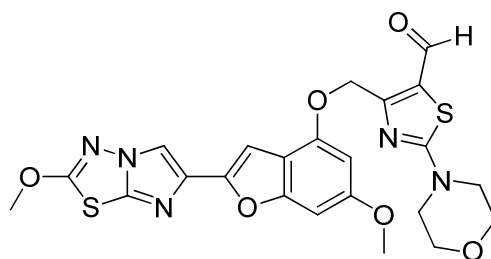


- 40 A una mezcla de 2,4-dimetoxibencil(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-

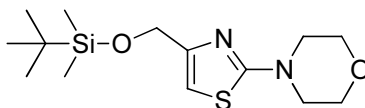
il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,643 g, 0,927 mmol) y 1,2,3,4,5-pentametilbenceno (2,40 g, 16,19 mmol) en diclorometano (10 ml), se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (15 ml, 196 mmol) en una porción, y la solución transparente resultante se agitó a 23 °C durante 3 h. Luego los volátiles se evaporaron a presión reducida, y el residuo se dividió en diclorometano (500 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con diclorometano (2 x 50 ml), y el extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a presión reducida para dar un residuo blanco. Este residuo sólido se sometió a cromatografía en gel de sílice (elución con 1-5 % MeOH-diclorometano) para dar 0,351 g (85 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. CL (Método A): 2,189 min. HRMS (IEN): Anal. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 444,0795; encontrado 444,0797. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,74 (amplio s, 2H), 6,57 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

### Ejemplo 88

15 4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-2-morfolinotiazol-5-carbaldehído

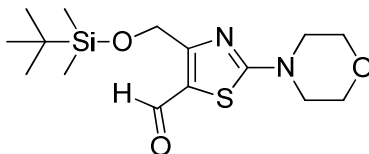


20 88A. 4-(4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)morfolina



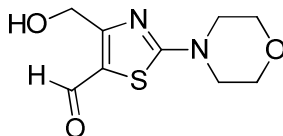
Una mezcla de 2-bromo-4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (Ejemplo 37B, 2,46 g, 7,98 mmol) y morfolina (3,13 ml, 35,9 mmol) en THF (7 ml) en un vial a presión de 50 ml se calentó a 83 °C durante 48 h. Luego la mezcla enfriada se evaporó al vacío, y el residuo se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó sucesivamente con agua, HCl 0,1 N frío, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Después de secarlo en sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó, y el residuo oleoso de color amarillo claro obtenido se purificó mediante cromatografía flash en Isco (cartucho de 40 g, elución con 0-9 % acetato de etilo-DCM) para obtener un aceite de color amarillo (1,98 g, 79 %). La destilación (Kugelrohr) de este aceite al vacío dio 1,85 g (74 %) del compuesto del título como un aceite de color amarillo claro: bp 105-115 °C / 0,04 torr. CL (Método F): 2,205 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SSi [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 315,156, encontrado 315,158. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 6,47 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 3,74-3,90 (m, 4H), 3,39-3,51 (m, 4H), 0,95 (s, 9H), 0,11 (s, 6H).

35 88B. 4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-morfolinotiazol-5-carbaldehído



Una solución de 4-(4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)morfolina (0,400 g, 1,272 mmol) en THF anhidro (10 ml) se enfrió a -78 °C en nitrógeno, y luego se añadió gota a gota una solución de BuLi (1,6 M en hexanos, 1,11 ml, 1,780 mmol) durante 10 min. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min, y luego se añadió gota a gota DMF seco (0,591 ml, 7,63 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a -78 °C y luego se calentó a temperatura ambiente. Después de que se completó la reacción (CL), se añadió NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (3 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 10 min a 20 °C, luego se diluyó en DCM (50 ml) y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó, y el residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 12 g (60 a 100 % DCM-hexanos) para dar el producto del título como un sólido de color amarillo brillante (0,20 g, 46 %). CLEM (APCI): calc. para C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SSi [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 343,14, encontrado 343,1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 10,22 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,78 - 3,83 (m, 4H), 3,56 - 3,63 (m, 4H), 0,94 (s, 9H), 0,14 (s, 6H).

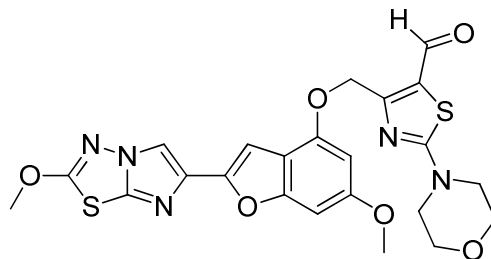
## 88C. 4-(hidroximetil)-2-morfolinotiazol-5-carbaldehído



- 5 A una solución de 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-morfolinotiazol-5-carbaldehído (0,200 g, 0,584 mmol) en THF seco (5 ml), en N<sub>2</sub>, se añadió gota a gota TBAF (2,7 M en THF, 0,427 ml, 1,168 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 4 g (0 a 15 % MeOH-DCM) para dar el producto como un sólido de color amarillo (0,102 g, 77 %). CLEM (APCI): calc. para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 229,06, encontrado 229,1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 9,88 (s, 1H), 4,84 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,78 - 3,87 (m, 4H), 3,59 - 3,68 (m, 4H), 2,77 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H).

Ejemplo 88. 4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiidiazol[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-2-morfolinotiazol-5-carbaldehído

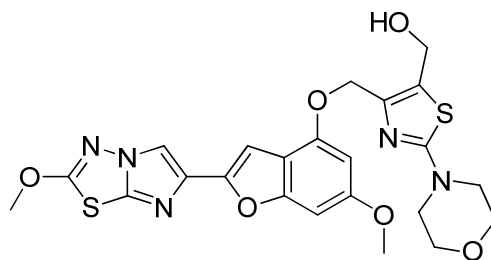
15



- 20 Se hicieron reaccionar 6-metoxi-2-(2-metoxiidiazol[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,139 g, 0,438 mmol) y 4-(hidroximetil)-2-morfolinotiazol-5-carbaldehído (0,100 g, 0,438 mmol), como se describe en el Ejemplo 86. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo en bruto se suspendió en CH<sub>3</sub>CN, se sometió a ultrasonido y se filtró. El sólido resultante se purificó en ISCO usando una columna RediSep Gold de 4 g (0 a 60 % EtOAc-DCM). El material obtenido se suspendió en CH<sub>3</sub>CN, se sometió a ultrasonido, se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,100 g, 43 %). CL (Método C): 2,287 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 528,093, encontrado 528,0988. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 10,15 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,45 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,81 - 3,85 (m, 4H), 3,65 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H).

## Ejemplo 89.

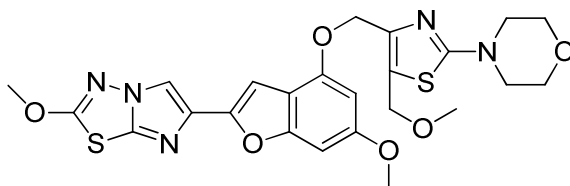
- 30 (4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiidiazol[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il) benzofuran-4-il)oxi)metil)-2-morfolinotiazol-5-il)metanol



- 35 Una solución de 4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiidiazol[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il) benzofuran-4-il)oxi)metil)-2-morfolinotiazol-5-carbaldehído (0,088 g, 0,167 mmol) en THF seco (10 ml) en un matraz de 50 ml, en una atmósfera de nitrógeno se enfrió a 0 °C y se trató con MeOH (6,75 μl, 0,167 mmol) y luego con LiBH<sub>4</sub> (3,63 mg, 0,167 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h antes de inactivarla con MeOH (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 4 g (0 a 100 % EtOAc-DCM) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,084 g, 95 %). CL (Método C): 2,062 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 530,109, encontrado 530,114. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,84 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,48 - 6,53 (m, 1H), 5,11 - 5,17 (m, 2H), 4,77 - 4,83 (m, 2H), 4,26 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,79 - 3,87 (m, 7H), 3,45 - 3,52 (m, 4H), 1,91 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H).

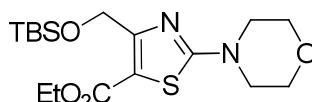
## Ejemplo 90

4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-(metoximetil)tiazol-2-il)morfolina



5

90A. 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-morfolinotiazol-5-carboxilato de etilo



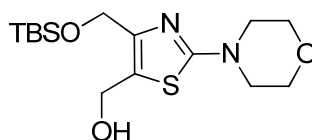
10

Una solución de 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)morfolina (Ejemplo 88A, 0,060 g, 0,191 mmol) en THF seco (2 ml) se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  en  $\text{N}_2$ , y luego se añadió gota a gota *n*-butil litio (1,5 M en hexanos, 0,165 ml, 0,248 mmol). La solución de color amarillo pálido resultante se agitó durante 35 min a la misma temperatura, y luego se añadió cloroformiato de etilo (0,027 ml, 0,286 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se dividió en acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. La cromatografía del residuo en gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de acetato de etilo en diclorometano) dio 0,065 g (88 %) del compuesto del título. CL (Método B): 2,999 min. CLEM (APCI): calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{SSi}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  387,18; encontrado 387,2.

15

20

90B. (4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-morfolinotiazol-5-il)metanol



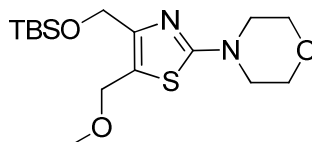
25

A una solución enfriada con hielo de 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-morfolinotiazol-5-carboxilato de etilo (0,065 g, 0,168 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió metanol (0,020 ml, 0,504 mmol) y luego borohidruro de litio (0,0073 g, 0,336 mmol). Después de 15 min a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se retiró el baño de hielo, y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 3 h. La mezcla de reacción luego se dividió con diclorometano-cloruro de amonio acuoso saturado, y la fase acuosa se separó y se volvió a extraer con diclorometano (x3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. La cromatografía del residuo en gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de acetato de etilo en diclorometano) dio 0,048 g (83 %) del compuesto del título. CL (Método A): 2,017 min. HRMS (IEN): calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{SSi}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  345,1668; encontrado 345,1662. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 4,74 (s, 2H), 4,68 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 3,74-3,84 (m, 4H), 3,36-3,47 (m, 4H), 2,63 (t,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 0,94 (s, 9 H), 0,15 (s, 6H).

30

35

90C. 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-(metoximetil)tiazol-2-il)morfolina



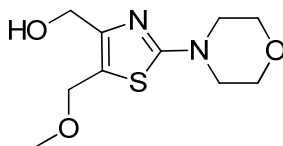
40

A una solución de (4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-morfolinotiazol-5-il)metanol (0,048 g, 0,139 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,5 ml), enfriada a  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  en nitrógeno, se añadió hidruro de sodio (60 % de dispersión en aceite, 0,017 g, 0,418 mmol), y la mezcla se agitó a una temperatura de  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 25 min. Luego se añadió yodometano (0,044 ml, 0,697 mmol), y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 4 h, antes de dividirla en éter y cloruro de amonio acuoso saturado. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con éter (x3), y el extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. Esto dio el compuesto del título (0,050 g, 100 %) que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL (Método A): 2,224 min. HRMS (IEN): calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{SSi}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  359,1825; encontrado 359,1819.

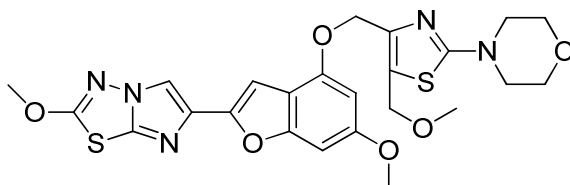
45



## 90D. (5-(metoximetil)-2-morfolinotiazol-4-il)metanol



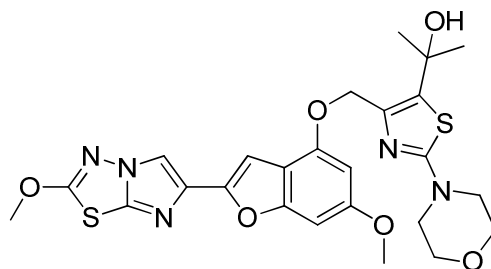
- 5 Una solución de 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-(metoximetil)tiazol-2-il)morfolina (0,050 g, 0,139 mmol) en tetrahidrofurano seco (4 ml) en nitrógeno se trató gota a gota con trihidrofluoruro de trietilamina (0,136 ml, 0,837 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. La mezcla de reacción luego se dividió en diclorometano-bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. La cromatografía del residuo en gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de acetato de etilo en diclorometano) dio 0,025 g (74 %) del compuesto del título como un sólido cristalino de color blanco. CL (Método A): 0,933 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{10}H_{17}N_2O_3S$   $[M+H]^+$   $m/z$  245,0960; encontrado 245,0954. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 4,55 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,77-3,84 (m, 4H), 3,41-3,49 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 2,46 (amplio s, 1H).

15 **Ejemplo 90.** 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-(metoximetil)tiazol-2-il)morfolina

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento general de Mitsunobu descrito en el Ejemplo 86. CL (Método A): 2,191 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{24}H_{26}N_5O_6S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  544,1325; encontrado 544,1322. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 7,83 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,70 (d,  $J = 0,78$  Hz, 1H), 6,47-6,52 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,77-3,89 (m, 7H), 3,43-3,52 (m, 4H), 3,33 (s, 3H).

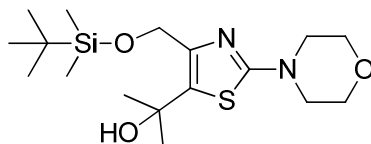
25 **Ejemplo 91**

2-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-2-morfolinotiazol-5-il)propan-2-ol



30

91A. 2-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-morfolinotiazol-5-il)propan-2-ol



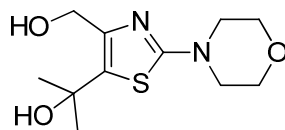
35

- Una solución de 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)morfolina (Ejemplo 88A, 0,100 g, 0,318 mmol) en THF seco (5 ml) se enfrió a  $-78$  °C en nitrógeno, y luego se añadió gota a gota una solución de *n*-BuLi (1,26 M en hexanos, 0,454 ml, 0,572 mmol) durante 10 min. La mezcla resultante se agitó a  $-78$  °C durante 30 min, y se añadió gota a gota acetona seca (1,0 ml, 13,62 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h más antes de inactivarla con  $NH_4Cl$  acuoso saturado (5 ml). La mezcla se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con salmuera y, después de concentrarla a presión reducida, el material en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 4 g (0 a 50 % EtOAc-DCM) para dar el producto deseado (0,040 g, 25 %) como un aceite

40

incoloro que se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método A): 2,072 min. CLEM (APCI): calc. para  $C_{17}H_{33}N_2O_3SSi$   $[M+H]^+$   $m/z$  373,20, encontrado 373,20.

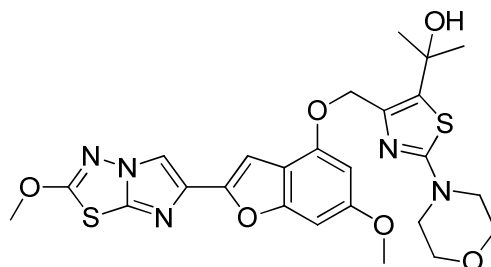
91B. 2-(4-(hidroximetil)-2-morfolinotiazol-5-il)propan-2-ol



5

A una solución de 2-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-morfolinotiazol-5-il)propan-2-ol (0,040 g, 0,107 mmol) en THF seco (2 ml), en  $N_2$ , se añadió gota a gota trihidrofluoruro de trietilamina (0,105 ml, 0,644 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se diluyó con DCM, y la solución se lavó con  $NaHCO_3$  acuoso, se secó en  $MgSO_4$  y se evaporó. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 4 g (0 a 15 % MeOH-DCM) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,019 g, 69 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_{11}H_{19}N_2O_3S$   $[M+H]^+$   $m/z$  259,104, encontrado 259,1. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 4,70 (s, 2H), 3,76 - 3,83 (m, 4H), 3,36 - 3,43 (m, 4H), 3,07 (amplio s, 1H), 2,94 (amplio s, 1H), 1,63 (s, 6H).

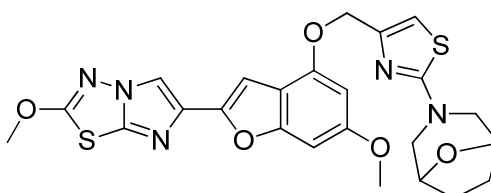
15 **Ejemplo 91.** 2-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiidimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il) benzofuran-4-il)oxi)metil)-2-morfolinotiazol-5-il)propan-2-ol



20 Se hicieron reaccionar 6-metoxi-2-(2-metoxiidimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,023 g, 0,074 mmol) y 2-(4-(hidroximetil)-2-morfolinotiazol-5-il)propan-2-ol (0,019 g, 0,074 mmol), como se describe en el Ejemplo 86. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se suspendió en  $CH_3CN$ , se sometió a ultrasonido y se filtró. El sólido resultante se purificó en ISCO usando una columna RediSep Gold de 4 g (0 a 70 % EtOAc-DCM), y el material obtenido se suspendió en  $CH_3CN$ , se sometió a ultrasonido, se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,005 g, 13 %). CL (Método C): 2,047 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{25}H_{28}N_5O_6S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  558,140, encontrado 558,1482. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,84 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,68 - 6,72 (m, 1H), 6,57 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,78 - 3,84 (m, 4H), 3,41 - 3,47 (m, 4H), 2,89 (s, 1H), 1,64 (s, 6H).

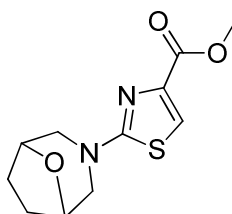
30 **Ejemplo 92**

3-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiidimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano



35

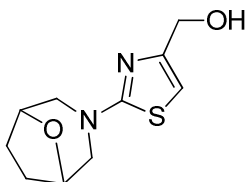
92A. 2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)tiazol-4-carboxilato de metilo



40 Una solución de biclomorfolina (0,52 ml, 4,75 mmol) en THF (10 ml) se trató con 2-bromotiazol-4-carboxilato de

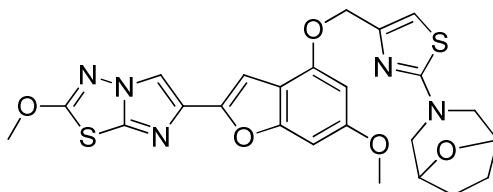
metilo (1,0 g, 4,24 mmol) y DIEA (1,66 ml, 9,50 mmol), y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 18 h en N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 24 g (0 a 40 % EtOAc-DCM) para dar el producto deseado como una goma de color amarillo (0,740 g, 62 %). CLEM (APCI): calc. para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 255,07, encontrado 255,1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,48 (s, 1H), 4,48 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 3,37 (dd, *J* = 11,9, 2,5 Hz, 2H), 1,98 - 2,07 (m, 2H), 1,86 - 1,94 (m, 2H).

92B. (2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)tiazol-4-il)metanol



Una solución de 2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)tiazol-4-carboxilato de metilo (0,740 g, 2,91 mmol) en THF seco (15 ml) en un matraz de 50 ml en una atmósfera de nitrógeno se enfrió a 0 °C y se trató con LiBH<sub>4</sub> (0,127 g, 5,82 mmol) y luego con MeOH (0,24 ml, 5,82 mmol). Después de 10 min a 0 °C, el baño se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se inactivó con MeOH (10 ml), se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en DCM y se secó en MgSO<sub>4</sub>. Los volátiles se retiraron a presión reducida, y el residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 24 g (0 a 15 % MeOH-DCM) para dar el alcohol del título (0,60 g, 91 %) como un aceite incoloro que se solidificó en reposo al vacío para obtener un sólido de color blanco. CLEM (APCI): calc. para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 227,08, encontrado 227,1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 6,41 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,02 (dt, *J* = 12,2, 6,2 Hz, 2H), 3,49 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 3,30 (dd, *J* = 12,1, 2,0 Hz, 2H), 2,78 (s a, 1H), 1,96 - 2,03 (m, 2H), 1,88 - 1,92 (m, 2H).

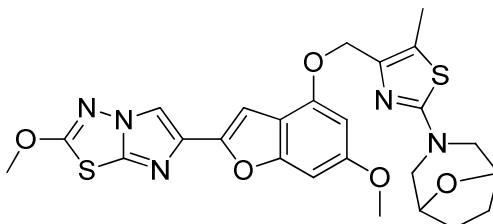
**Ejemplo 92.** 3-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano



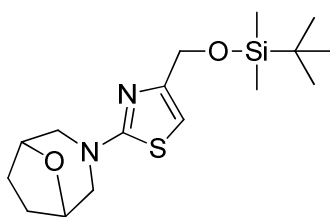
Se hicieron reaccionar 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,070 g, 0,22 mmol) y (2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)tiazol-4-il)metanol (0,055 g, 0,24 mmol), como se describe en el Ejemplo 86. El material en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep Gold de 4 g (0 a 45 % EtOAc-DCM), y el material obtenido se trituró con CH<sub>3</sub>CN para dar el compuesto del título como un sólido de color crema (0,032 g, 28 %). CL (Método C): 2,262 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 526,114, encontrado 526,124. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,42 (amplio s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,47 (d, *J* = 11,7 Hz, 3H), 3,14 - 3,19 (m, 3H), 1,86 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 1,76 - 1,80 (m, 2H).

**Ejemplo 93**

3-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano

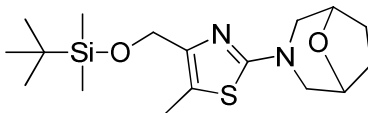


93A. 3-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano



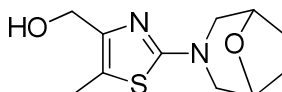
A una solución de (2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)tiazol-4-il)metanol (0,490 g, 2,165 mmol) en DMF (10 ml) enfría a 0 °C en N<sub>2</sub>, se añadió TBDMS-Cl (0,653 g, 4,33 mmol) y luego imidazol (0,339 g, 4,98 mmol). La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente durante 10 min y se agitó a la misma temperatura durante 18 h. Luego la mezcla se volvió a enfriar a 0 °C, y se añadió EtOH (2 ml). Después de 10 min, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y luego se dividió en EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 12 g (0 a 20 % EtOAc-DCM) para dar el producto deseado como un aceite incoloro (0,70 g, 95 %). CLEM (APCI): calc. para C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SSi [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 341,16, encontrado 341,2. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 6,30 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,32 - 4,37 (m, 2H), 3,38 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 3,18 (dd, *J* = 11,7, 2,3 Hz, 2H), 1,84 - 1,91 (m, 2H), 1,76 - 1,83 (m, 2H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

93B. 3-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano



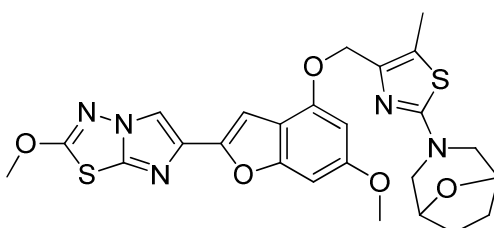
Una solución de 3-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (0,700 g, 2,055 mmol) en THF anhidro (20 ml) se enfrió a -78 °C en nitrógeno, y se añadió gota a gota una solución de BuLi (1,6 M en hexanos, 2,70 ml, 4,32 mmol) durante 10 min. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min, y luego se trató gota a gota con yodometano (0,257 ml, 4,11 mmol). El baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente antes de inactivarla con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (5 ml). Después de agitarla durante 10 min, la mezcla se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó, y el residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 24 g (0 a 40 % EtOAc-DCM) para dar el producto deseado como un aceite de color amarillo (0,514 g, 71 %). CLEM (APCI): calc. para C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SSi [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 355,18, encontrado 355,2. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 4,55 - 4,61 (m, 2H), 4,40 - 4,47 (m, 2H), 3,44 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 3,24 (dd, *J* = 12,1, 2,3 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,93 - 2,01 (m, 2H), 1,85 - 1,93 (m, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

93C. (2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-5-metiltiazol-4-il)metanol



A una solución de 3-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (0,514 g, 1,450 mmol) en THF seco (10 ml), en N<sub>2</sub>, se añadió gota a gota trihidrofluoruro de trietilamina (1,3 ml, 7,98 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se inactivó con MeOH y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 12 g (0 a 15 % MeOH-DCM) para obtener producto del título como un sólido de color blanquecino (0,278 g, 80 %). CLEM (APCI): calc. para C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 241,09, encontrado 241,1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 4,35 - 4,41 (m, 4H), 3,62 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,45 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 3,10 (dd, *J* = 12,1, 2,3 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,86 - 1,94 (m, 2H), 1,79 - 1,86 (m, 2H).

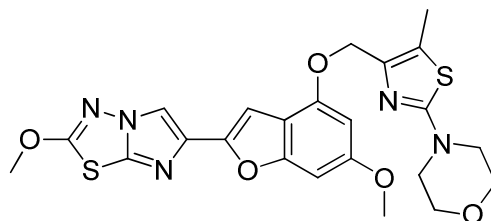
**Ejemplo 93.** 3-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*]tiadiazol-6-il) benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo-[3.2.1]-octano



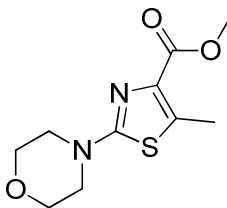
Se hicieron reaccionar 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,070 g, 0,22 mmol) y (2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-5-metiltiazol-4-il)metanol (0,058 g, 0,24 mmol), como se describe en el Ejemplo 86. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se suspendió en CH<sub>3</sub>CN, se sometió a ultrasonido y se filtró. El sólido resultante se purificó en ISCO usando una columna RediSep Gold de 4 g (0 a 70 % EtOAc-DCM) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,056 g, 47 %). CL (Método C): 2,182 min. CLEM (APCI): calc. para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 540,130, encontrado 540,1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,33 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,57 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,37 (amplio s, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,37 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 3,08 (dd, *J* = 11,8, 2,2 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,78 -1,87 (m, 2H), 1,68 - 1,78 (m, 2H).

#### Ejemplo 94

4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il) oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)morfolina



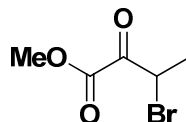
94A. 5-metil-2-morfolinotiazol-4-carboxilato de metilo



Una solución de 2-bromo-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo (2,80 g, 11,86 mmol) y morfolina (4,5 ml, 51,7 mmol) en THF (10 ml) se calentó a reflujo en nitrógeno durante 18 h. Los volátiles luego se retiraron a presión reducida, y el producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 40 g (0 a 40 % EtOAc-DCM), para dar el compuesto del título (2,20 g, 77 %) como un sólido de color amarillo. CLEM (APCI): calc. para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 243,07, encontrado 243,1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 3,89 (s, 3H), 3,77-3,83 (m, 4H), 3,41-3,47 (m, 4H), 2,64 (s, 3H).

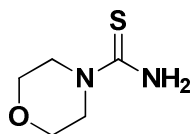
De manera alternativa, el Ejemplo 94A, 5-metil-2-morfolinotiazol-4-carboxilato de metilo, se preparó de la siguiente manera:

94AA. 3-bromo-2-oxobutanoato de metilo



En un matraz de fondo redondo, de 4 cuellos, de 5 l equipado con un agitador mecánico, un termopar de temperatura, un condensador y un embudo de adición de 1 l, se cargaron bromuro de cobre(II) (962 g, 4310 mmol) y acetato de etilo (2 l). Se añadió gota a gota una solución de 2-cetobutirato de metilo (250 g, 2150 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (828 ml). Se conectó un depurador (400 ml de NaOH 1 N), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo (75 °C). La reacción comenzó de color verde oscuro; a medida que se siguió calentándola, se tornó verde claro, y se formó un precipitado blanco. Después de una hora a reflujo, la RMN indicó que la reacción estaba completa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró hasta convertirse en un aceite, se disolvió en cloruro de metileno (500 ml) y se filtró de nuevo a través de Celite. El filtrado luego se hizo pasar a través de un lecho de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo. La concentración del filtrado dio el bromocetoéster del título (399 g, 2040 mmol, 95 %) como un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,18 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,83 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

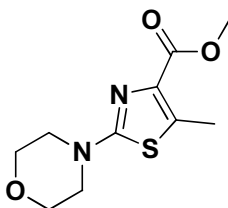
## 94AAA. Morfolin-4-carbotioamida



- 5 A una solución de morfolina (199 g, 2280 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (1 l), se añadió gota a gota isotiocianatotrimetilsilano (150 g, 1140 mmol). Casi de inmediato, se formó un precipitado blanco, y la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción luego se filtró, y el sólido resultante se lavó con  $\text{CHCl}_3$  adicional y se secó al vacío para dar la tiourea del título como un sólido de color blanco. (137 g, 937 mmol, 82 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,81 - 3,71 (m, 2H), 3,17 - 3,08 (m, 2H).

10

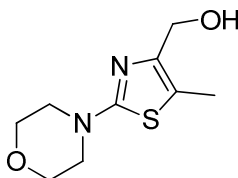
## 94A. 5-metil-2-morfolinotiazol-4-carboxilato de metilo



- 15 A una solución de morfolin-4-carbotioamida (Ejemplo 94AAA, 175 g, 1200 mmol) en metanol (500 ml), se cargó 3-bromo-2-oxobutanoato de metilo (Ejemplo 94AA, 233 g, 1200 mmol). La reacción luego se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró. El filtrado se concentró, y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. El tiazol del título (206 g, 850 mmol, 71 %) se aisló como un aceite de color amarillo. (Véase el procedimiento descrito anteriormente para los datos analíticos).

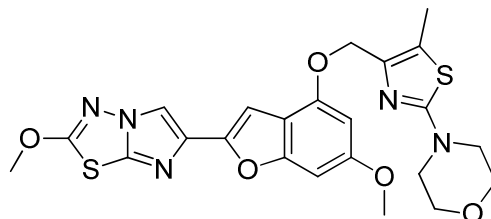
20

## 94B. (5-metil-2-morfolinotiazol-4-il)metanol



- 25 El compuesto se preparó de acuerdo con el protocolo descrito para el Ejemplo 92B. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep Gold de 24 g (0 a 50 % EtOAc-DCM) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,086 g, 51 %). CLEM (APCI): calc. para  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  215,08, encontrado 215,1. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 4,48 (d,  $J = 4,7$  Hz, 2H), 3,77-3,83 (m, 4H), 3,37-3,43 (m, 4H), 2,30 (t,  $J = 4,7$  Hz, 1H), 2,28 (s, 3H).

30

**Ejemplo 94. 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metil-2-tiazol-2-il)morfolina**

35

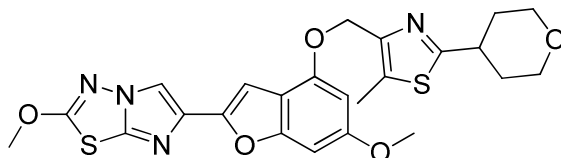
- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el protocolo descrito para el Ejemplo 86. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 4 g (0 a 40 % EtOAc-DCM), y el sólido obtenido se suspendió en MeOH, se sometió a ultrasonido, se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,094 g, 53 %). CL (Método C): 2,314 min. HRMS (IEN): calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  514,122, encontrado 514,126. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,83 (s, 1H), 7,06 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 6,69 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 6,50 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,78- 3,84 (m, 4H), 3,39- 3,46 (m, 4H), 2,37 (s, 3H).

40

## Ejemplo 95

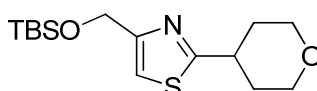
2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((5-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

5



95A. 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol

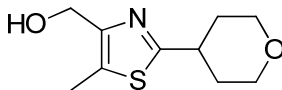
10



A una solución de (2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol (0,075 g, 0,376 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente, se añadió imidazol (0,0384 g, 0,565 mmol) y luego *tert*-butilclorodimetilsilano (0,071 g, 0,470 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, y luego se inactivó con metanol y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de columna (Isco, cartucho de 24 g) que se eluyó con un gradiente de acetato de etilo en diclorometano (de 0 a 50 %) para dar el compuesto puro del título (0,102 g, 86 %). CL (Método A): 2,416 min. CLEM (APCI) calc. para C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>SSi [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 314,16, encontrado 314,2. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 0,11 (s, 6H), 0,94 (s, 9H), 1,82-1,94 (m, 2H), 1,99-2,07 (m, 2H), 3,16-3,26 (m, 1H), 3,53 (td, *J* = 2,5, 11,7 Hz, 2H), 4,02-4,09 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 7,06 (s, 1H).

20

95B. (5-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol



A una solución de 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol (1,38 g, 4,40 mmol) en THF seco (50 ml), a -78 °C en nitrógeno, se añadió gota a gota *n*-BuLi (1,5 M en hexanos, 4,40 ml, 6,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a la misma temperatura antes de que se añadiera yoduro de metilo (0,826 ml, 13,20 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a -20 °C durante 2 h, y luego se inactivó con metanol y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto obtenido se disolvió en diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. El producto en bruto (1,44 g, 100 %) se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método A): 2,648 min. CLEM (APCI): calc. para C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>2</sub>SSi [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 328,18, encontrado 328,2

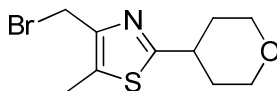
30

A una solución de 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol (1,44 g, 4,40 mmol) en THF (30 ml) a temperatura ambiente, se añadió TBAF (75 % de solución en agua, 2,381 ml, 6,60 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se añadió otro equivalente de TBAF (75 % de solución en agua, 1,587 ml, 4,40 mmol), y la agitación continuó durante 3 h más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua, y el producto se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía de columna (Isco, cartucho de 40 g) que se eluyó con un gradiente de acetato de etilo en diclorometano (0 a 100 %) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,782 g, 83 %). CL (Método A): 1,255 min. CLEM (APCI): calc. para C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 214,09, encontrado 214,2. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 1,59-1,72 (m, 2H), 1,85-1,94 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 3,08-3,20 (m, 1H), 3,43 (td, *J* = 1,6, 11,3 Hz, 2H), 3,87-3,93 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,98 (amplio s, 1H).

35

40

95C. 4-(bromometil)-5-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol

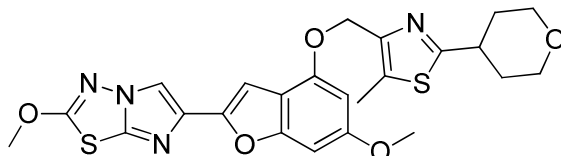


50

A una solución de (5-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol (250 mg, 1,172 mmol) en diclorometano (25 ml) enfriada a 0 °C, se añadió tribromofosfina (0,055 ml, 0,586 mmol). Después de agitar durante 5 min, se retiró el baño de enfriamiento, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía de columna (Isco, cartucho de 12 g) que se eluyó con una mezcla de acetato de etilo en diclorometano (1:1) para dar el

producto como un sólido de color blanco (0,285 g, 88 %). CL (Método A): 1,828 min. CLEM (APCI): calc. para  $C_{10}H_{15}BrNOS$   $[M+H]^+$   $m/z$  276,01, encontrado 276,0. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 1,58-1,72 (m, 2H), 1,87-1,96 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,43 (td,  $J = 2,0, 11,3$  Hz, 2H), 3,87-3,94 (m, 2H), 4,70 (s, 2H).

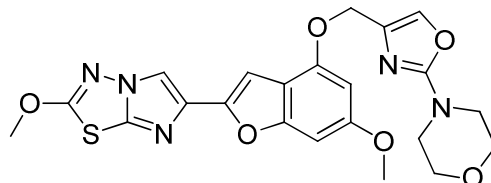
5 **Ejemplo 95. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((5-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**



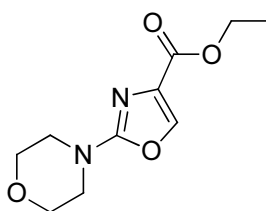
- 10 A una solución de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,060 g, 0,189 mmol) y 4-(bromometil)-5-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol (0,055 g, 0,199 mmol) en DMF (5 ml), en nitrógeno, se añadió carbonato de potasio (0,065 g, 0,473 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,25 h. La mezcla de reacción en bruto se disolvió con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó en  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante
- 15 cromatografía de columna (Isco, cartucho de 12 g) que se eluyó con un gradiente de acetato de etilo en diclorometano (de 0 a 50 %). El sólido de color blanco obtenido se trituró en acetonitrilo para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,050 g, 52 %). CL (Método A): 2,348 min. CLEM (IEN): calc. para  $C_{24}H_{25}N_4O_5S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  513,1266, encontrado 513,1299. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 1,62-1,75 (m, 2H), 1,91-1,98 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,45 (td,  $J = 1,6, 11,3$  Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,87-3,94 (m, 2H),
- 20 4,20 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).

**Ejemplo 96**

- 25 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)oxazol-2-il)morfolina

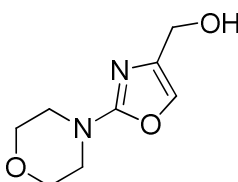


96A. 2-morfolinooxazol-4-carboxilato de etilo



- 30 A una solución de morfolina (1,5 ml, 17,22 mmol) en THF seco (10 ml), se añadió 2-bromooxazol-4-carboxilato de etilo (1,00 g, 4,55 mmol). Luego, la mezcla se calentó a 95 °C durante 18 h en  $N_2$ . La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el material en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 24 g (0 a 60 % EtOAc-DCM) para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo (1,02 g, 99 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_{10}H_{15}N_2O_4$   $[M+H]^+$   $m/z$  227,10, encontrado 227,1. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,80 (s, 1H), 4,36 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,73- 3,81 (m, 4H), 3,51- 3,59 (m, 4H), 1,36 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

- 40 96B. (2-morfolinooxazol-4-il)metanol

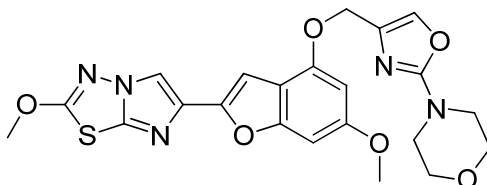


El compuesto se preparó de 2-morfolinooxazol-4-carboxilato de etilo (1,029 g, 4,55 mmol) usando el protocolo



descrito en el Ejemplo 92B. La mezcla del producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep Gold de 12 g (0 a 15 % MeOH-DCM) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,354 g, 42 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_8H_{13}N_2O_3$   $[M+H]^+$   $m/z$  185,09, encontrado 185,1. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,18 (s, 1H), 4,48 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 3,73-3,82 (m, 4H), 3,44-3,54 (m, 4H), 2,65 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1H).

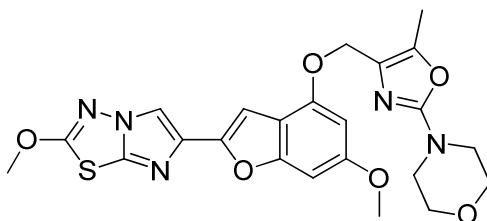
5 **Ejemplo 96.** 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)oxazol-2-il)morfolina



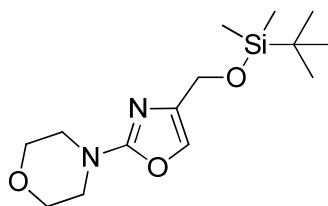
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 86. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep Gold de 4 g (0 a 80 % EtOAc-DCM), y el material obtenido se suspendió en  $CH_3CN$ , se sometió a ultrasonido, se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,060 g, 56 %). CL (Método C): 2,173 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{22}H_{22}N_5O_6S$   $[M+H]^+$   $m/z$  483,129, encontrado 484,132. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,84 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,43 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,77-3,82 (m, 4H), 3,50-3,55 (m, 4H).

#### Ejemplo 97

20 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4] tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiloxazol-2-il)morfolina

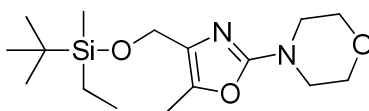


25 97A. 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)oxazol-2-il)morfolina



30 El compuesto del título se preparó de (2-morfolinooxazol-4-il)metanol (0,250 g, 1,36 mmol) usando el protocolo descrito para el Ejemplo 92C. La mezcla del producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep Gold de 12 g (0 a 15 % MeOH-DCM) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,354 g, 42 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_{14}H_{27}N_2O_3Si$   $[M+H]^+$   $m/z$  299,17, encontrado 299,2. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,11 (t,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 4,57 (d,  $J = 1,6$  Hz, 2H), 3,74-3,81 (m, 4H), 3,44-3,50 (m, 4H), 0,91-0,95 (m, 9H), 0,12 (s, 6H).

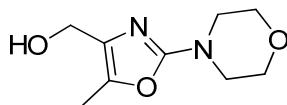
35 97B. 4-(4-(((*tert*-butil(etil)(metil)silil)oxi)metil)-5-metiloxazol-2-il)morfolina



40 El compuesto del título se preparó de 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)oxazol-2-il)morfolina (0,296 g, 0,99 mmol) de acuerdo con el protocolo descrito en el Ejemplo 93B. La mezcla del producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep Gold de 12 g (0 a 60 % EtOAc-DCM) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,127 g, 32 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_{16}H_{31}N_2O_3Si$   $[M+H]^+$   $m/z$  327,20, encontrado 327,2. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 4,53 (s, 2H), 3,73-3,80 (m, 4H), 3,39-3,46 (m, 4H), 2,24 (d,  $J = 0,8$  Hz, 3H), 0,97-1,04 (m, 3H), 0,91

- 0,96 (m, 9H), 0,73 (s, 1H), 0,60 (s, 1H), 0,11 (s, 3H).

97C. (5-metil-2-morfolinooxazol-4-il)metanol

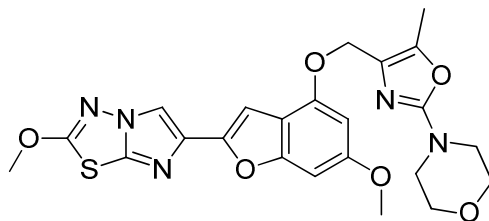


5

El compuesto del título se preparó de 4-(4(((*tert*-butil(etil)(metil)silil)oxi)metil)-5-metiloxazol-2-il)morfolina (0,124 g, 0,38 mmol) de acuerdo con el protocolo descrito en el Ejemplo 93C. La mezcla del producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep Gold de 4 g (0 a 15 % MeOH-DCM) para obtener un aceite que se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con HCl 1 N (2 x 30 ml). La capa acuosa se basificó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido a pH 8, y luego se volvió a extraer con DCM (5 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto deseado como la base libre (0,035 g, 34 %). CLEM (APCI): calc. para C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 199,11, encontrado 199,1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 4,42 (amplio s, 2H), 3,74-3,81 (m, 4H), 3,41-3,48 (m, 4H), 2,18-2,26 (m, 4H).

15

**Ejemplo 97.** 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiidiazol[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiloxazol-2-il)morfolina



20

Se hicieron reaccionar 6-metoxi-2-(2-metoxiidiazol[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,042 g, 0,13 mmol) y (2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-5-metiloxazol-4-il)metanol (0,026 g, 0,13 mmol), como se describe en el Ejemplo 86. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se suspendió en CH<sub>3</sub>CN, se sometió a ultrasonido y se filtró. El sólido resultante se purificó en ISCO usando una columna RediSep Gold de 4 g (0 a 70 % EtOAc-DCM), y el material obtenido se suspendió en CH<sub>3</sub>CN, se sometió a ultrasonido, se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,022 g, 34 %). CL (Método C): 2,126 min. CLEM (APCI): calc. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 498,14, encontrado 498,1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,84 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,45 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,77-3,81 (m, 4H), 3,45-3,50 (m, 4H), 2,28 (s, 3H).

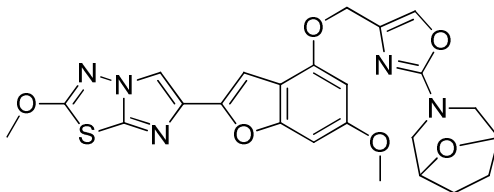
25

30

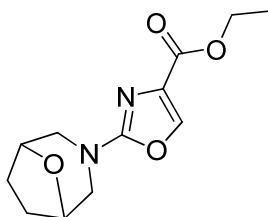
**Ejemplo 98**

3-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiidiazol[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)oxazol-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano

35



98A. 2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)oxazol-4-carboxilato de etilo

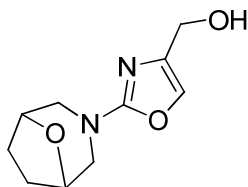


40

A una solución de 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (0,292 ml, 2,65 mmol) en THF (10 ml), se añadió 2-bromooxazol-4-carboxilato de etilo (0,583 g, 2,65 mmol) y luego DIEA (0,926 ml, 5,30 mmol). La mezcla se calentó a reflujo

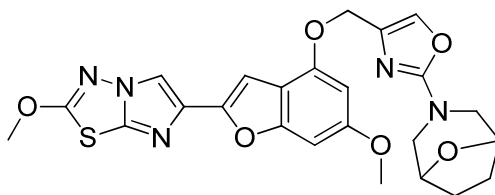
durante 18 h en N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción enfriada luego se concentró a presión reducida, y el residuo en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 24 g (0 a 45 % EtOAc-DCM) para dar el producto deseado como un sólido de color amarillo pálido (0,592 g, 89 %). CLEM (APCI): calc. para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 253,11, encontrado 253,1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,78 (s, 1H), 4,43 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 4,35 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,66 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,34 (dd, *J* = 12,3, 2,2 Hz, 2H), 1,92-2,04 (m, 2H), 1,84-1,92 (m, 2H), 1,36 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

98B. (2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)oxazol-4-il)metanol



El compuesto del título se preparó de 2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)oxazol-4-carboxilato de etilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 92B. La mezcla del producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 4 g (0 a 15 % MeOH-DCM), y el material obtenido se suspendió en MeOH, se sometió a ultrasonido, se filtró y se secó para dar el producto deseado como un sólido de color blanco (0,382 g, 77 %). CLEM (APCI): calc. para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 211,11, encontrado 211,1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,35 (s, 1H), 4,98 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,34-4,40 (m, 2H), 4,20 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,45 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 3,10 (dd, *J* = 12,1, 2,3 Hz, 2H), 1,79-1,89 (m, 2H), 1,71 - 1,79 (m, 2H).

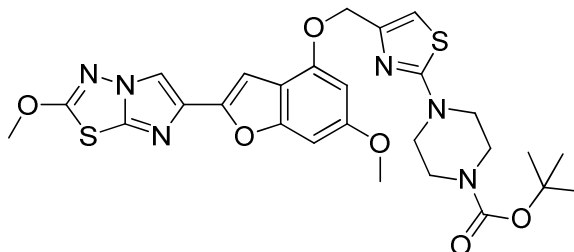
**Ejemplo 98. 3-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)oxazol-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano**



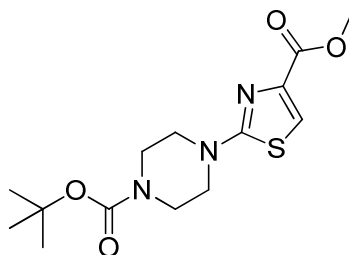
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 92B. La mezcla del producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep Gold de 12 g (0 a 80 % EtOAc-DCM), y el material obtenido se suspendió de nuevo en CH<sub>3</sub>CN, se sometió a ultrasonido, se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,046 g, 41 %). CL (Método C): 2,218 min. CLEM (APCI): calc. para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 510,15, encontrado 510,2. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,30 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,52 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,32 (amplio s, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,43 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 3,09 (dd, *J* = 12,1, 2,0 Hz, 2H), 1,74-1,84 (m, 2H), 1,66-1,74 (m, 2H).

#### Ejemplo 99

4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

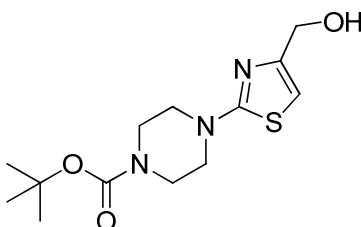


99A. 2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxilato de metilo



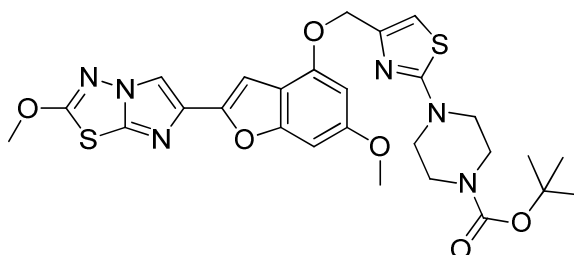
5 A una solución de piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,77 g, 20,26 mmol) en MeOH (40 ml), se añadió 2-bromotiazol-4-carboxilato de metilo (1,50 g, 6,75 mmol) y luego DIEA (6,25 ml, 35,8 mmol). Luego la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h en N<sub>2</sub>. La mezcla enfriada luego se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 40 g (0 a 30 % EtOAc-DCM) para dar el producto como un sólido de color crema (0,579 g, 26 %). CLEM (APCI): calc. para C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 328,13, encontrado 328,2. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,50 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,55 (amplio s, 8H), 1,47-1,51 (m, 9H).

10 99B. 2-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)thiazol-4-carboxilato de metilo



15 El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 92. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 24 g (0 a 20 % MeOH-DCM) para dar el compuesto del título como una espuma de color blanco (0,494 g, 93 %). CLEM (APCI): calc. para C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 300,13, encontrado 300,1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 6,45 (s, 1H), 4,56 (amplio s, 2H), 3,53-3,61 (m, 4H), 3,49 (amplio s, 4H), 3,35-3,44 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

20 **Ejemplo 99. 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)thiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



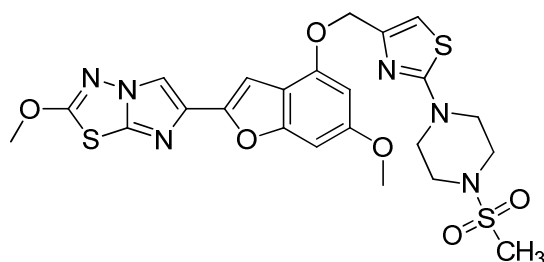
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 86 y se aisló como un sólido de color blanquecino (0,339 g, 38 %). CL (Método C): 1,602 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 599,175, encontrado 599,177. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,59 (d, *J* = 5,5 Hz, 4H), 3,55 (amplio s, 4H), 1,49 (s, 9H).

30

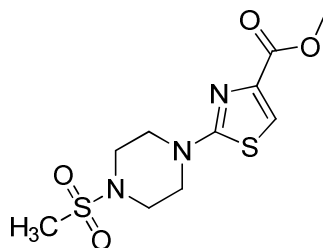
#### Ejemplo 100

2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)thiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiadiazol

35



100A. 2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxilato de metilo

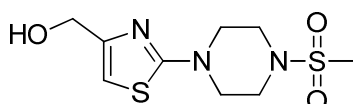


5

A una solución de 2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxilato de metilo (0,20 g, 0,61 mmol) en DCM (5 ml), se añadió ácido trifluoroacético (2 ml, 26 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró a presión reducida, y el residuo en bruto se usó como tal en la siguiente etapa. La sal de TFA de 2-(piperazin-1-il)tiazol-4-carboxilato de metilo resultante (0,32 g, 0,94 mmol) se disolvió en DCM (10 ml), se trató con trietilamina (1,10 ml, 7,92 mmol) y se agitó a 25 °C durante 5 min. Luego la mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió cloruro de metansulfonilo (0,10 ml, 1,29 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 4 h antes de agitarla durante la noche a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 24 g (0 a 35 % EtOAc-DCM) para dar el producto deseado como un sólido de color blanco (0,281, 98 %). CLEM (APCI): calc. para C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 306,06, encontrado 306,1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,49-7,53 (m, 1H), 3,85-3,91 (m, 3H), 3,63-3,72 (m, 4H), 3,30-3,39 (m, 4H), 2,80 (s, 3H).

20

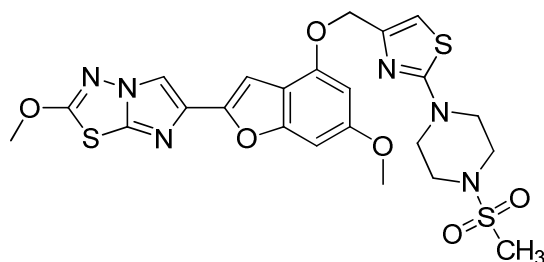
100B. (2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)tiazol-4-il)metanol



El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 92B. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 24 g (0 a 20 % MeOH-DCM) para dar el compuesto del título como una espuma de color blanco (0,215 g, 84 %). CLEM (APCI): calc. para C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 278,06, encontrado 278,1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 6,50 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,80 (amplio s, 3H), 3,55-3,69 (m, 1H), 3,39-3,48 (m, 4H), 3,33-3,39 (m, 1H), 2,80-2,88 (m, 3H).

**Ejemplo 100. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il) tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol**

30



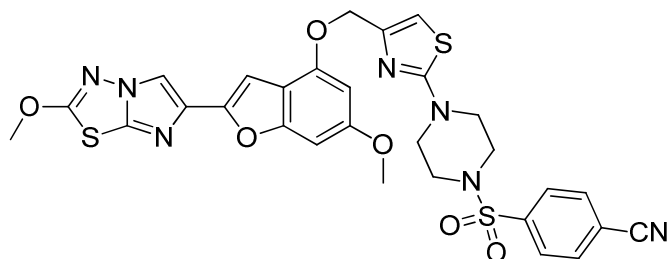
El compuesto del título se preparó y se purificó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 86 y se aisló como un sólido de color blanquecino (0,038 g, 30 %). CL (Método C): 2,225 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 577,0998, encontrado 577,1017. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,51-3,58 (m, 4H), 3,21-3,28 (m, 4H), 2,92 (s, 3H).

35

**Ejemplo 101**

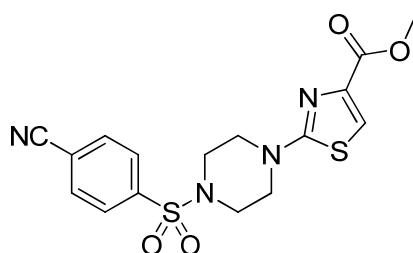
4-((4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)piperazin-1-il)sulfonil)benzonitrilo

5



101A. 2-(4-((4-cianofenil)sulfonil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxilato de metilo

10

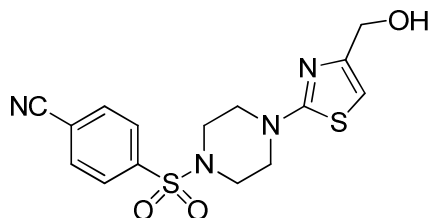


El compuesto se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 100A anterior. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 24 g (0 a 40 % EtOAc-DCM) para dar el producto deseado como un sólido de color blanco (0,222 g, 93 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_{16}H_{17}N_4O_4S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  393,07, encontrado 393,1. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,83-7,93 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 3,87-3,91 (m, 3H), 3,66-3,73 (m, 3H), 3,57-3,62 (m, 1H), 3,16-3,25 (m, 4H).

15

101B. 4-((4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)piperazin-1-il)sulfonil)benzonitrilo

20

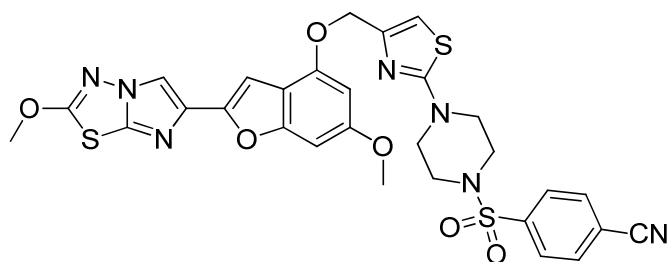


El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 92B. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 24 g (0 a 15 % MeOH-DCM) para dar el producto deseado como un sólido de color blanco (0,103 g, 50 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_{15}H_{17}N_4O_3S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  365,06, encontrado 365,1. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,83-7,95 (m, 4H), 6,47 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,84 (amplio s, 3H), 3,54-3,67 (m, 1H), 3,23-3,31 (m, 3H), 3,15-3,22 (m, 1H).

25

**Ejemplo 101. 4-((4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)piperazin-1-il)sulfonil)benzonitrilo**

30

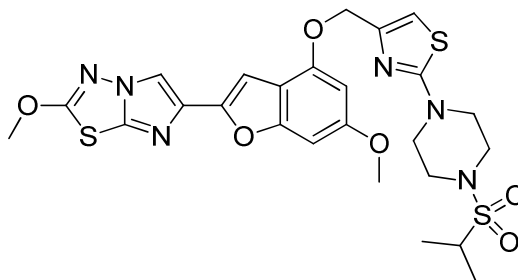


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 86. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 4 g (0 a 60 % EtOAc-DCM) para dar el compuesto del título

como un sólido de color crema (0,051 g, 41 %). CL (Método C): 2,339 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{29}H_{26}N_7O_6S_3$   $[M+H]^+$   $m/z$  664,1107, encontrado 664,1118. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,83-7,94 (m, 5H), 7,20 (s, 1H), 6,69 (s, 2H), 6,42 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (amplio s, 4H), 3,23-3,30 (m, 4H).

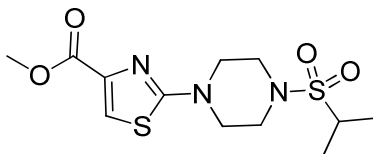
## 5 Ejemplo 102

6-(4-((2-(4-(isopropilsulfonyl)piperazin-1-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzo-furan-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



10

102A. 2-(4-(isopropilsulfonyl)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxilato de metilo

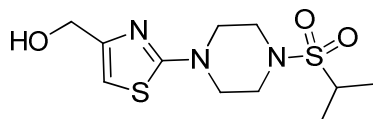


15

El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 100A. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 24 g (0 a 55 % EtOAc-DCM) para dar el producto deseado como un sólido de color blanco (0,080 g, 56 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_{12}H_{20}N_3O_4S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  334,08, encontrado 334,1. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,53 (s, 1H), 3,89-3,94 (m, 3H), 3,64-3,70 (m, 3H), 3,46-3,58 (m, 5H), 3,17-3,27 (m, 1H), 1,37 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6H).

20

102B. (2-(4-(isopropilsulfonyl)piperazin-1-il)tiazol-4-il)metanol

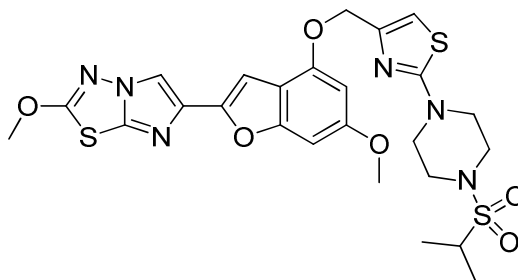


25

El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 92B. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 4 g (0 a 15 % MeOH-DCM) para dar el producto deseado como una espuma de color blanco (0,070 g, 96 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_{11}H_{20}N_3O_3S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  306,09, encontrado 306,1. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 6,49 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,81 (amplio s, 3H), 3,46-3,63 (m, 5H), 3,15-3,29 (m, 1H), 1,61 (amplio s, 1H), 1,37 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H).

30

**Ejemplo 102.** 6-(4-((2-(4-(isopropilsulfonyl)piperazin-1-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzo-furan-2-il)-2-metoxiimidazo [2,1-b][1,3,4]tiadiazol



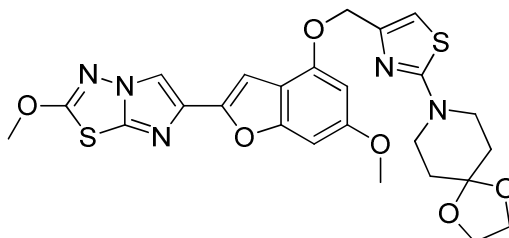
35

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 86. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 4 g (0 a 60 % EtOAc-DCM) para dar el compuesto del título como un sólido de color crema (0,082 g, 71 %). CL (Método C): 2,266 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{25}H_{29}N_6O_6S_3$

$[M+H]^+$   $m/z$  605,1311, encontrado 605,1327. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,36 (s, 1H), 6,98 (d,  $J = 3,5$  Hz, 2H), 6,80-6,84 (m, 1H), 6,56 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,45-3,50 (m, 4H), 3,36-3,39 (m, 4H), 3,29 (s, 1H), 1,23 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H).

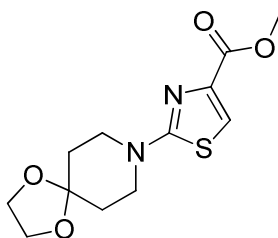
### 5 Ejemplo 103

8-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-1,4-dioxa-8-azaespiro [4,5]decano



10

103A. 2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)tiazol-4-carboxilato de metilo

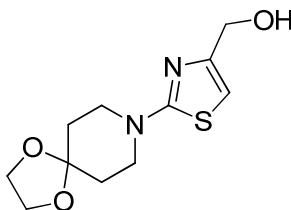


15

El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 92A. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 24 g (0 a 55 % EtOAc-DCM) para dar el producto deseado como un aceite incoloro (0,416 g, 65 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_{12}H_{17}N_2O_4S$   $[M+H]^+$   $m/z$  285,09, encontrado 285,1. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,46 (s, 1H), 4,00 (s, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,64-3,73 (m, 4H), 1,77-1,86 (m, 4H).

20

103B. (2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)tiazol-4-il)metanol

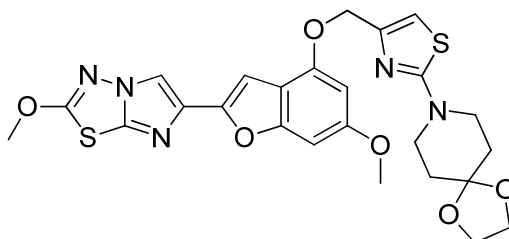


25

El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 92B. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 4 g (0 a 15 % MeOH-DCM) para dar el producto deseado como un aceite incoloro (0,124 g, 69 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_{11}H_{17}N_2O_3S$   $[M+H]^+$   $m/z$  257,10, encontrado 257,1. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 6,39 (s, 1H), 4,55 (amplio s, 2H), 3,99-4,02 (m, 5H), 3,65-3,73 (m, 4H), 1,81 - 1,88 (m, 4H).

30

**Ejemplo 103.** 8-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano



35

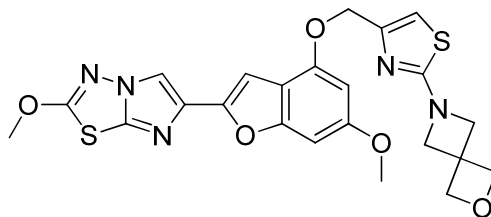
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 86. El producto en bruto



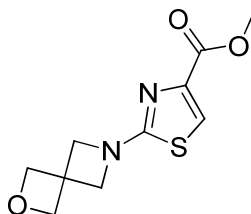
se purificó en ISCO usando una RediSep de 4 g (0 a 50 % EtOAc-DCM) para dar el compuesto del título como un sólido de color crema (0,083 g, 38 %). CL (Método C): 2,395 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{25}H_{26}N_5O_6S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  556,1325, encontrado 556,1352. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,85 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,68-6,73 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,46 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 5,25 (amplio s, 2H), 4,21 (s, 3H), 4,01 (s, 4H), 3,83-3,86 (m, 3H), 3,78 (amplio s, 3H), 1,84-1,92 (m, 4H).

**Ejemplo 104**

6-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano

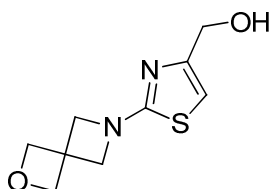


104A. 2-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)tiazol-4-carboxilato de metilo



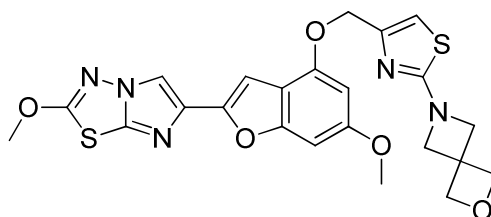
El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 92A. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 24 g (0 a 100 % EtOAc-DCM) para dar el producto deseado como un sólido de color blanco (0,145 g, 34 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_{10}H_{13}N_2O_3S$   $[M+H]^+$   $m/z$  241,06, encontrado 241,1. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,51 (s, 1H), 4,85 (s, 4H), 4,30 (s, 4H), 3,90 (s, 3H).

104B. (2-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)tiazol-4-il)metanol



El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 92B. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego la mezcla se concentró a presión reducida, se disolvió en DCM y se lavó con  $NaHCO_3$  acuoso, agua y salmuera, se secó en  $MgSO_4$  y se evaporó. El producto se aisló como una goma de color blanco (0,053 g, 41 %). RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 6,45-6,47 (m, 1H), 4,85-4,86 (m, 4H), 4,56 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 4,24 (s, 4H), 2,11 (t,  $J = 6,1$  Hz, 1H).

**Ejemplo 104. 6-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano**



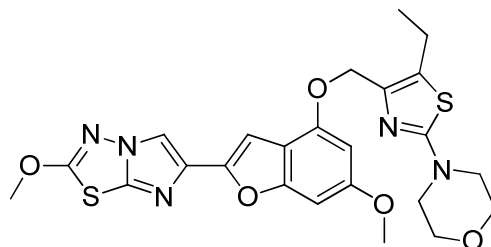
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 86. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 4 g (0 a 100 % EtOAc-DCM) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,070 g, 62 %). CL (Método C): 2,081 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{23}H_{22}N_5O_5S_2$

[M+H]<sup>+</sup> *m/z* 512,1062, encontrado 512,1067. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,41 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,87 (s, 4H), 4,27 (s, 4H), 4,22 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

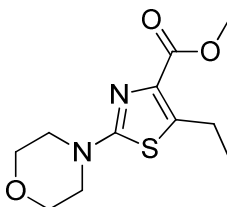
### Ejemplo 105

5

4-(5-etil-4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)morfolina

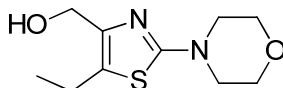


10 105A. 5-etil-2-morfolinotiazol-4-carboxilato de metilo



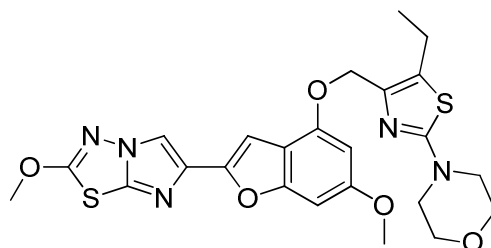
15 El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 92A. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 12 g (0 a 50 % EtOAc-DCM) para dar el producto deseado como un sólido de color blanco (0,349 g, 68 %). CLEM (APCI): calc. para C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 257,09, encontrado 257,1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 3,88 (s, 3H), 3,75 - 3,85 (m, 4H), 3,41 - 3,50 (m, 4H), 3,14 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

20 105B. (5-etil-2-morfolinotiazol-4-il)metanol



25 El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 92B. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego la mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO<sub>3</sub>, agua y salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 12 g (0 a 15 % MeOH-DCM) para dar el producto deseado como un sólido de color blanco (0,235 g, 76 %). CLEM (APCI): calc. para C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 229,10, encontrado 229,1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 4,48 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,77-3,85 (m, 4H), 3,37-3,46 (m, 4H), 30 2,68 (c, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,25 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

**Ejemplo 105. 4-(5-etil-4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)morfolina**



35

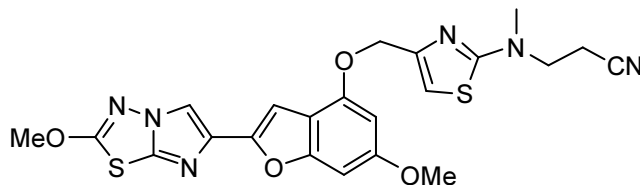
40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 86. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 4 g (0 a 60 % EtOAc-DCM), y el sólido obtenido se suspendió en CH<sub>3</sub>CN, se sometió a ultrasonido, se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,086 g, 74 %). CL (Método C): 2,263 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 528,1375, encontrado 528,1374. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,83 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,69 (dd, *J*

= 2,0, 0,8 Hz, 1H), 6,52 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,79-3,84 (m, 4H), 3,42-3,47 (m, 4H), 2,78 (c,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 1,23 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H).

### Ejemplo 106

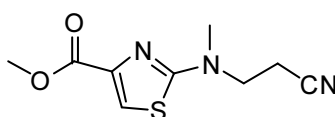
5

3-((4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)(metil)amino)propanonitrilo



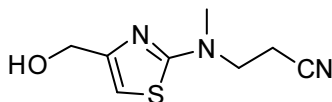
10

106A. 2-((2-cianoetil)(metil)amino)tiazol-4-carboxilato de metilo



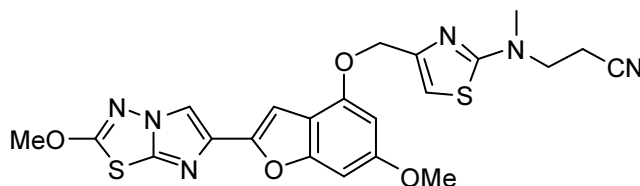
15 En un tubo cerrable herméticamente, una solución de 2-bromotiazol-4-carboxilato de metilo (0,500 g, 2,252 mmol) y 3-(metilamino)propanonitrilo (0,176 ml, 1,876 mmol) en dioxano (8 ml) se trató con carbonato de cesio (0,611 g, 1,876 mmol), acetato de paladio(II) (0,021 g, 0,094 mmol) y Xantphos (0,065 g, 0,113 mmol). El sistema se purgó con nitrógeno durante 5 min, luego el tubo se cerró herméticamente, y la mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción enfriada luego se dividió en acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de metanol en diclorometano) para dar 0,300 g (59 %) del compuesto del título. CL (Método B): 1,927 min. CLEM (APCI): calc. para  $C_9H_{12}N_3O_2S$   $[M+H]^+$   $m/z$  226,07; encontrado 226,0.

25 106B. 3-((4-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)propanonitrilo



30 Una solución de 2-((2-cianoetil)(metil)amino)tiazol-4-carboxilato de metilo (0,300 g, 1,332 mmol) en etanol (5 ml) a 0 °C se trató con borohidruro de sodio (0,151 g, 4,00 mmol) y luego con cloruro de calcio (0,177 g, 1,598 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se dividió en acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de acetato de etilo en diclorometano) para dar 0,048 g (18 %) del material del título como un aceite que se cristalizó en reposo para obtener un sólido de color blanco. CL (Método B): 1,376 min. CLEM (APCI): calc. para  $C_8H_{12}N_3OS$   $[M+H]^+$   $m/z$  198,07; encontrado 198,0. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 6,43 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,80 (t,  $J = 6,55$  Hz, 2H), 3,18 (amplio s, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,73 (t,  $J = 6,55$  Hz, 2H).

40 **Ejemplo 106.** 3-((4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)(metil) amino)propanonitrilo

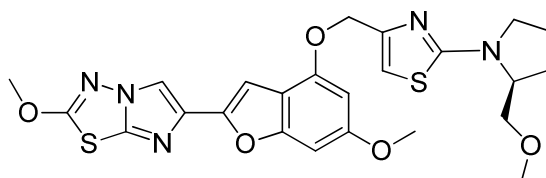


45 Una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,064 g, 0,203 mmol) y 3-((4-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)propanonitrilo (0,048 g, 0,243 mmol) en THF seco (3,5 ml) en nitrógeno se trató a 22 °C con tri-*n*-butilfosfina (0,132 ml, 0,507 mmol) y luego con una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,129 g, 0,507 mmol) en THF seco (2,5 ml), que se añadió gota a gota (mediante una bomba de jeringa) durante 1 h. La suspensión de color beis resultante se agitó durante 1 h más y luego se dividió en

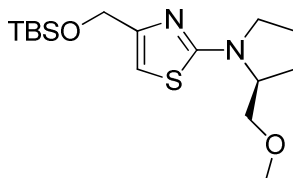
acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de acetato de etilo en diclorometano) para dar 0,085 g (85 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. CL (Método A): 2,179 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{22}H_{21}N_6O_4S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  497,1066; encontrado: 497,1113. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 7,85 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,68-6,72 (m, 1H), 6,62 (amplio s, 1H), 6,46 (d,  $J=1,96$  Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,82-3,89 (m, 5H), 3,20 (s, 3H), 2,80 (t,  $J=6,46$  Hz, 2H).

### Ejemplo 107

(S)-2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

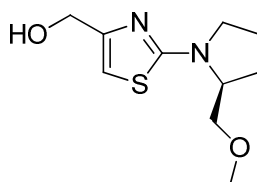


107A. (S)-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)tiazol



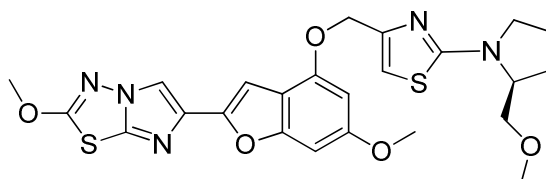
Una solución de 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (Ejemplo 37B, 0,500 g, 1,622 mmol) y (S)-2-(metoximetil)pirrolidina (0,224 g, 1,946 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se trató con trietilamina (0,678 ml, 4,87 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío, y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de acetato de etilo en diclorometano) para dar 0,175 g (31 %) del material del título. CL (Método B): 2,685 min. CLEM (APCI): calc. para  $C_{16}H_{31}N_2O_2SSi$   $[M+H]^+$   $m/z$  343,19; encontrado 343,2. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 6,35 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,02 (dt,  $J=6,65, 3,33$  Hz, 1H), 3,61 (dd,  $J=9,39, 3,4$  Hz, 1H), 3,40-3,56 (m, 2H), 3,28-3,39 (m, 4H), 1,91-2,16 (m, 4H), 0,95 (s, 9H), 0,12 (s, 6H).

107B. (S)-2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)tiazol-4-il)metanol



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de desprotección descrito en el Ejemplo 93C. CL (Método B): 1,431 min. CLEM (APCI): calc. para  $C_{10}H_{17}N_2O_2S$   $[M+H]^+$   $m/z$  229,10; encontrado 229,2. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 6,33 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,96-4,08 (m, 1H), 3,38-3,63 (m, 4H), 3,27-3,37 (m, 4H), 1,92-2,19 (m, 4H).

**Ejemplo 107.** (S)-2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo [2,1-b][1,3,4]tiadiazol

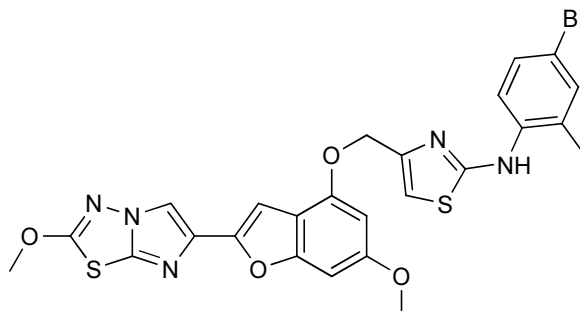


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento general descrito en el Ejemplo 106. CL (Método A): 2,090 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{24}H_{26}N_5O_5S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  528,1375; encontrado 528,1352.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7,83 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,05 (amplio s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,58-3,66 (m, 1H), 3,43-3,58 (m, 2H), 3,31-3,43 (m, 4H), 1,94-2,19 (m, 4H).

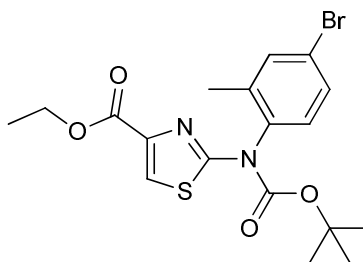
## 5 Ejemplo 108

N-(4-bromo-2-metilfenil)-4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-amina



10

108A. 2-((4-bromo-2-metilfenil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-carboxilato de etilo

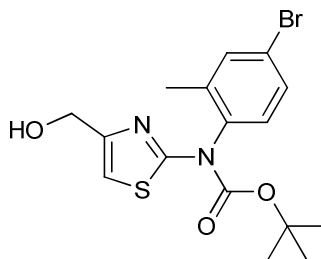


15

Una suspensión de 2-((4-bromo-2-metilfenil)amino)tiazol-4-carboxilato de etilo (0,083 g, 0,243 mmol; obtenida mediante la condensación de 1-(4-bromo-2-metilfenil)tiourea con bromopiruvato de etilo en THF (2 ml) se trató, en nitrógeno, con dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,169 ml, 0,730 mmol), DMAP (0,015 g, 0,122 mmol) y trietilamina (0,102 ml, 0,730 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente antes de que se concentrara a presión reducida. El residuo sólido obtenido se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 12 g (elución con hexanos-EtOAc) para dar el material del título (0,080 g, 74,5 %) como un sólido. CL (Método F): 2,341 min. CLEM (APCI) calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  441,05, encontrado 441,2. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7,82 (s, 1 H), 7,45 (d,  $J=2,0$  Hz, 1 H), 7,40 (dd,  $J=8,2, 2,3$  Hz, 1 H), 7,06 (d,  $J=8,2$  Hz, 1 H), 4,28 (c,  $J=7,2$  Hz, 2 H), 2,09 (s, 3 H), 1,44 (s, 9 H), 1,32 (t,  $J=7,0$  Hz, 3 H).

25

108B. (4-bromo-2-metilfenil)(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo

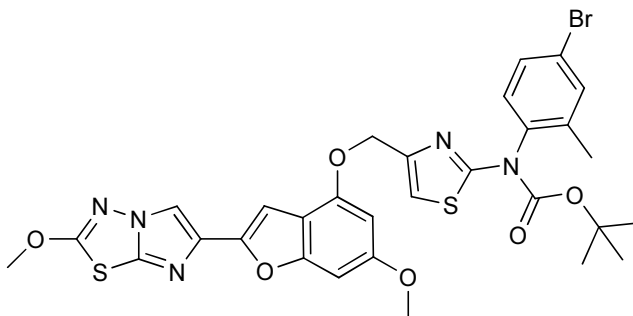


Una solución enfriada con hielo de 2-((4-bromo-2-metilfenil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-carboxilato de etilo (0,080 g, 0,181 mmol) en THF (3 ml), en nitrógeno, se trató con  $\text{NaBH}_4$  (0,0274 g, 0,725 mmol) y metanol (0,147 ml, 3,63 mmol). Después de 30 min, se retiró el baño de hielo, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 h. En ese momento, se añadieron más  $\text{NaBH}_4$  (0,013 g) y metanol (0,3 ml), y la agitación continuó durante 30 min. La solución turbia resultante se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con ácido acético (0,5 ml). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 ml), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), y luego se secó en sulfato de magnesio anhidro. La evaporación del disolvente dio un residuo esponjoso que se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 4 g (elución con hexanos-EtOAc) para dar material del título (0,064 g, 88 %). CL (Método F): 2,216 min. CLEM (APCI): calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

35

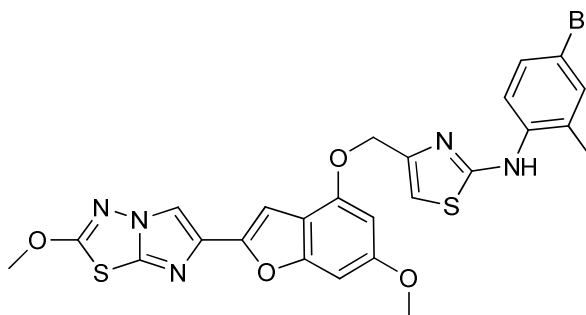
$m/z$  399,04, encontrado 399,0. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7,45 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H), 7,40 (dd,  $J = 8,4, 2,2$  Hz, 1 H), 7,02 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 4,49 (d,  $J = 6,3$  Hz, 2 H), 2,09 (s, 3 H), 1,96 (t,  $J = 6,3$  Hz, 1 H), 1,44 (s, 9 H).

- 5 108C. (4-bromo-2-metilfenil)(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo



- 10 A 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol sólido (Ejemplo 1H, 0,045 g, 0,142 mmol), se añadió, a temperatura ambiente en nitrógeno, (4-bromo-2-metilfenil)(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,062 g, 0,156 mmol) y tri-*n*-butilfosfina (0,175 ml, 0,709 mmol), y la mezcla se bombeó en alto vacío durante 20 min. Se añadió THF anhidro (3 ml), y luego se añadió gota a gota una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,089 g, 0,355 mmol) en THF (3 ml) durante 20 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h más antes de diluirla con diclorometano (75 ml), se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (2 x 20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y finalmente se secó ( $\text{MgSO}_4$ ). La evaporación del disolvente dio un semisólido que se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 24 g (elución con hexanos-EtOAc) para dar un sólido que se siguió triturando con acetonitrilo (1 ml) y se liofilizó para dar el compuesto del título (0,088 g, 89 %) como un sólido. CL (Método F): 2,630 min. HRMS (IEN): calc. para  $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{BrN}_5\text{O}_6\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  698,0743, encontrado 698,0753. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,36 (s, 1 H), 7,59 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 7,48 (dd,  $J = 8,4, 2,2$  Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,25 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1 H), 6,89-6,94 (m, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 6,48 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 4,21 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 2,00 (s, 3 H), 1,37 (s, 9 H).
- 15
- 20

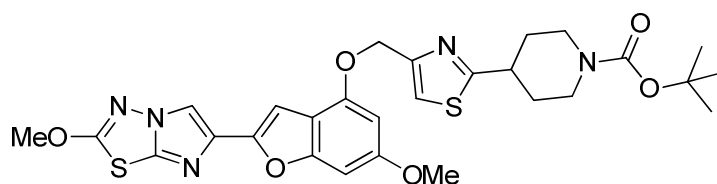
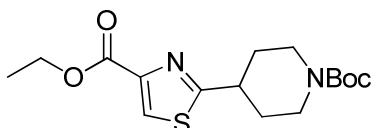
- 25 **Ejemplo 108. N-(4-bromo-2-metilfenil)-4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-amina**



- 30 A una solución de (4-bromo-2-metilfenil)(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,030 g, 0,043 mmol) en diclorometano (4 ml), se añadió una solución de 95 % de TFA (0,5 ml) en agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se añadió tolueno (5 ml), y la mezcla se concentró. Se añadió tolueno (5 ml) al concentrado, y los volátiles se evaporaron para obtener un sólido, que posteriormente se trituró con acetonitrilo (1 ml). La mezcla se filtró, y el sólido obtenido se liofilizó de MeCN-agua para dar el compuesto del título (0,025 g, 97 %) como un polvo blanco. CL (Método F): 2,535 min. HRMS (IEN): calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{BrN}_5\text{O}_4\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  598,0218, encontrado 598,0214. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 9,37 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,96 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 2,0$  Hz, H), 7,33 (dd,  $J = 8,6, 2,3$  Hz, 1H), 6,98 (d,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 6,83 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 6,62 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).
- 35

- 40 **Ejemplo 109**

4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

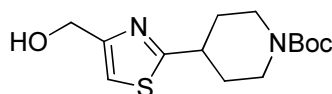
109A. 2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)tiazol-4-carboxilato de etilo

5

A una suspensión de 4-carbamotioilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,50 g, 6,14 mmol) en etanol (6 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (0,788 ml, 6,26 mmol) en etanol (6 ml). Luego se retiró el baño de hielo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se añadió trietilamina (1,5 ml, 10,76 mmol), y la mezcla se concentró hasta prácticamente secarse, y el concentrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando hexanos-acetato de etilo como eluyente para dar 2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (1,55 g, 74,2 %) como un aceite prácticamente incoloro que se cristalizó en reposo para obtener un sólido de color blanco. CL (Método A): 2,115 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,42 (s, 1H), 7,20 (amplio s, 2H), 4,29 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,88 (amplio s, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

10

15

109B. 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

20

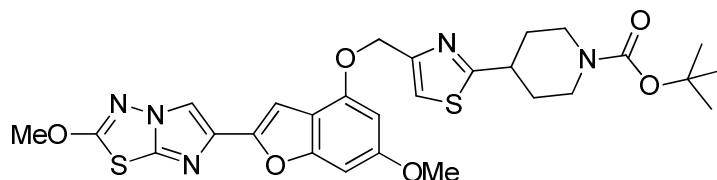
A una solución en agitación de 2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (1,430 g, 4,20 mmol) en THF (21 ml) a temperatura ambiente, se añadió borohidruro de litio (0,183 g, 8,40 mmol) y luego MeOH (0,340 ml, 8,40 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h antes de inactivarla con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando DCM-EtOAc como eluyente para dar el producto como un aceite transparente e incoloro. Este aceite se absorbió en acetonitrilo-agua y se liofilizó para dar 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,996 g, 79 %) como un sólido de color blanco. CL (Método A): 1,875 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,27 (m, 1H), 5,26 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,99 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,87 (amplio s, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

25

30

**Ejemplo 109. 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

35



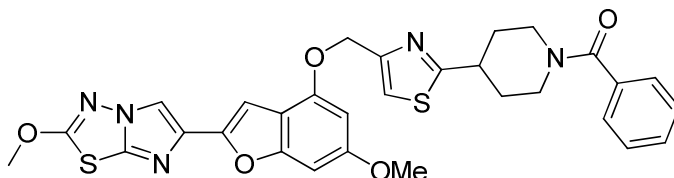
A una suspensión de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,339 g, 1,069 mmol) y 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,319 g, 1,069 mmol) en THF seco (8 ml), se añadió tri-*n*-butilfosfina (0,694 ml, 2,67 mmol) y luego se añadió gota a gota una solución de ADDP (0,674 g, 2,67 mmol) en THF (2 ml) durante 30 min mediante una bomba de jeringa. Después de agitar durante 30 min más, la mezcla de reacción se dividió en EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando DCM-EtOAc como eluyente para dar el compuesto del título (0,432 g, 67,6 %) como un sólido de color blanco. CL (Método A): 2,479 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 598,1794, encontrado 598,1806. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,98 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 4,00 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 2,90 (amplio s, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

40

45

**Ejemplo 110**

5 (4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)piperidin-1-il)(fenil)metanona

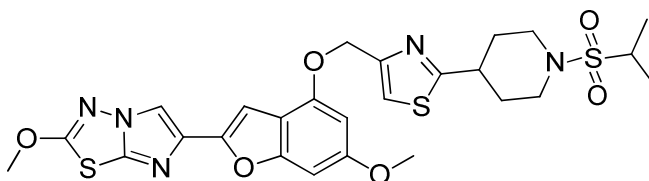


10 A una suspensión en agitación de 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,406 g, 0,679 mmol) en DCM (8 ml), se añadió TFA (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h antes de que se concentrara hasta secarse. El residuo se dividió en EtOAc-NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y la fase orgánica se separó, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta secarse para obtener 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(piperidin-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (sal de TFA, 0,415 g, 100 %), como un sólido de color beis. CL (Método A): 1,990 min. CLEM (APCI): calc. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 498,13, encontrado 498,20.

15 A una solución en agitación de 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(piperidin-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,025 g, 0,050 mmol) en DMF (1 ml), se añadieron DIEA (0,044 ml, 0,250 mmol) y ácido benzoico (0,0067 g, 0,055 mmol), y luego HATU (0,021 g, 0,055 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h antes de diluirla con DMF (1 ml) y someterla directamente a purificación mediante HPLC preparativa (Método A). Las fracciones que contenían el producto se concentraron hasta secarse, y el residuo se liofilizó de MeCN-agua para dar el compuesto del título (0,012 g, 39,9 %) como un sólido de color blanco amorfo. CL (Método A): 2,328 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 602,1532, encontrado 602,1532. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,46-7,39 (m, 5H), 6,98 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,52 (amplio s, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,65 (amplio s, 1H), 3,08 (m, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,69 (m, 2H).

**Ejemplo 111**

30 6-(4-((2-(1-(isopropilsulfonyl)piperidin-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

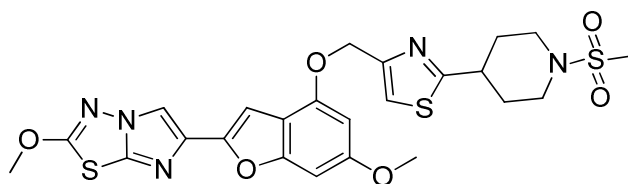


35 A una solución en agitación de 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(piperidin-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,025 g, 0,050 mmol) en DMF (1 ml), se añadieron DIEA (0,044 ml, 0,250 mmol) y cloruro de propan-2-sulfonyl (5,61 µl, 0,050 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de diluirla con DMF (1 ml) y purificarla mediante HPLC preparativa (Método A). Las fracciones que contenían el producto se concentraron hasta secarse, y el residuo se liofilizó de MeCN-agua para dar el compuesto del título (0,007 g, 0,012 mmol, 23,19 %) como un sólido de color blanco amorfo. CL (Método A): 2,283 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 604,1358, encontrado 604,1373. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 0,8, 2,0 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,22 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H).

**Ejemplo 112**

45 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

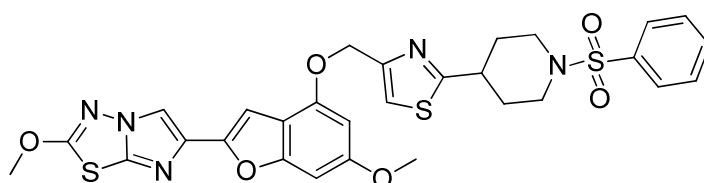




El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 111 y se aisló como un sólido. CL (Método A): 2,172 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{24}H_{26}N_5O_6S_3$   $[M+H]^+$   $m/z$  576,1040, encontrado 576,1041. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,37 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,84 (dd,  $J = 0,8, 1,6$  Hz, 1H), 6,61 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,64 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).

### Ejemplo 113

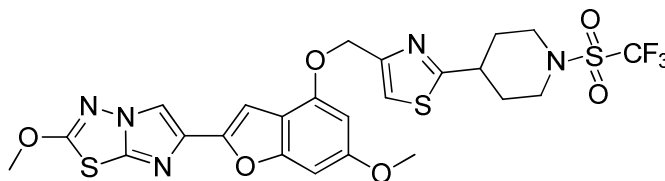
2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 111 y se aisló como un sólido. CL (Método A): 2,014 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{29}H_{28}N_5O_6S_3$   $[M+H]^+$   $m/z$  638,1202, encontrado 638,1422. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,37 (s, 1H), 7,79 – 7,64 (m, 6H), 6,97 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 6,83 (dd,  $J = 0,8, 1,6$  Hz, 1H), 6,59 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).

### Ejemplo 114

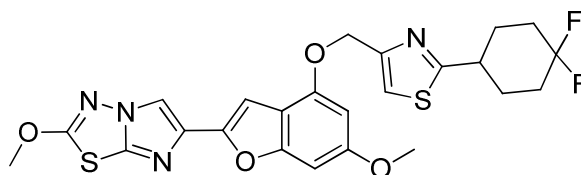
2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(1-((trifluorometil)sulfonil)piperidin-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



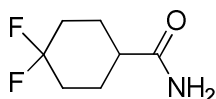
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 111 y se aisló como un sólido. CL (Método A): 2,403 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{24}H_{23}F_3N_5O_6S_3$   $[M+H]^+$   $m/z$  630,0763, encontrado 630,0821. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,37 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,98 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 6,84 (dd,  $J = 0,8, 1,6$  Hz, 1H), 6,61 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,89 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,23 (m, 2H), 1,74 (m, 2H).

### Ejemplo 115

6-(4-((2-(4,4-difluorociclohexil)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

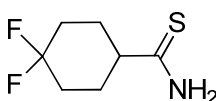


115A. 4,4-difluorociclohexancarboxamida



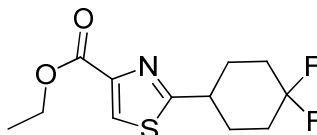
5 A una solución en agitación de ácido 4,4-difluorociclohexancarboxílico (1,50 g, 9,14 mmol) en DCM (22 ml), se añadió cloruro de oxalilo (1,600 ml, 18,28 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de que se evaporara hasta secarse. El residuo se absorbió THF seco (4,5 ml) y se añadió con agitación a amoníaco acuoso enfriado con hielo concentrado (22 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 min y luego a temperatura ambiente durante 30 min antes de diluirla con agua y extraerla con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse para obtener 4,4-difluorociclohexancarboxamida (1,02 g, 68,4 %) como un sólido de color blanco. Este material se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método F): 2,567 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,29 (amplio s, 1H), 6,79 (amplio s, 1H), 2,26–2,18 (m, 1H), 2,07–1,97 (m, 2H), 1,86–1,70 (m, 4H), 1,62–1,51 (m, 2H).

115B. 4,4-difluorociclohexancarbotioamida



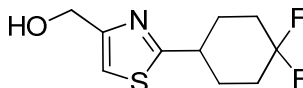
15 A una solución de 4,4-difluorociclohexancarboxamida (1,00 g, 6,13 mmol) en THF (10 ml), se añadió reactivo de Lawesson (1,239 g, 3,06 mmol), y la mezcla se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 65 °C durante 6 h. La mezcla enfriada se dividió en EtOAc-NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando hexanos-EtOAc como eluyente para obtener 4,4-difluorociclohexano-carbotioamida (0,634 g, 3,54 mmol, 57,7 %) como un sólido de color blanco. CL (Método F): 1,432 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 9,42 (amplio s, 1H), 9,15 (amplio s, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,10 – 2,01 (m, 2H), 1,90 – 1,80 (m, 1H), 1,79 – 1,72 (m, 5H).

25 115C. 2-(4,4-difluorociclohexil)tiazol-4-carboxilato de etilo



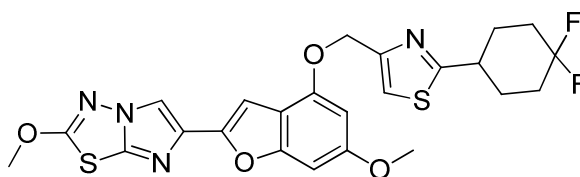
30 Un recipiente cerrable herméticamente se cargó con 4,4-difluorociclohexancarbotioamida (0,600 g, 3,35 mmol), bromopiruvato de etilo (0,505 ml, 4,02 mmol) e i-PrOH (15 ml), y la mezcla se calentó a 85 °C durante 3 h. La mezcla enfriada se dividió en EtOAc-NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y la fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna usando hexanos-EtOAc como eluyente para dar 2-(4,4-difluorociclohexil)tiazol-4-carboxilato de etilo (0,600 g, 2,179 mmol, 65,1 %) como un sólido de color blanco. CL (Método F): 2,089 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,43 (s, 1H), 4,29 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,27 (m, 1H), 2,20–1,91 (m, 6H), 1,75 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

115D. (2-(4,4-difluorociclohexil)tiazol-4-il)metanol



40 A una solución enfriada con hielo de 2-(4,4-difluorociclohexil)tiazol-4-carboxilato de etilo (0,580 g, 2,107 mmol) en THF (11 ml), se añadió LiBH<sub>4</sub> (0,092 g, 4,20 mmol) de una vez y luego MeOH (0,170 ml, 4,20 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 min y luego a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se inactivó mediante la adición gota a gota de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica luego se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en hexanos para dar (2-(4,4-difluorociclohexil)tiazol-4-il)metanol (0,398 g, 81 %) como un aceite transparente e incoloro. CL (Método F): 1,776 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,28 (m, 1H), 5,26 (amplio s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,17 (m, 1H), 2,14 – 1,90 (m, 6H), 1,78 – 1,67 (m, 2H).

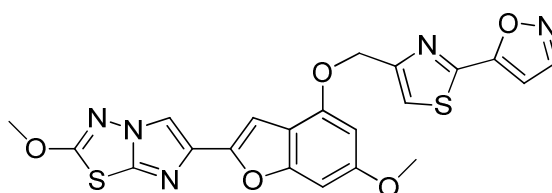
50 **Ejemplo 115. 6-(4-((2-(4,4-difluorociclohexil)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 109 y se aisló como un sólido. CL (Método F): 2,556 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{24}H_{23}FN_4O_4S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  533,1145, encontrado 533,1161. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,37 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 5,28 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 2,18–1,92 (m, 6H), 1,76 (m, 2H).

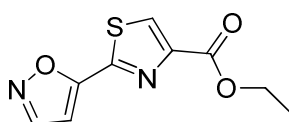
### Ejemplo 116

5-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)isoxazol



116A. 2-(isoxazol-5-il)tiazol-4-carboxilato de etilo

15

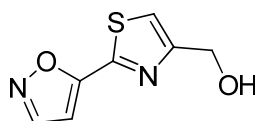


A una suspensión de isoxazol-5-carbotioamida (0,500 g, 3,90 mmol) en etanol (10 ml), se añadió 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (0,598 ml, 4,29 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción enfriada se evaporó hasta secarse, y el residuo luego se dividió en acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de acetato de etilo en diclorometano) para dar 0,800 g (92 %) del material del título como un sólido rojizo. CL (Método B): 2,167 min. CLEM (IEN): calc. para  $C_9H_9N_2O_3S$   $[M+H]^+$   $m/z$  225,03; encontrado: 225,0. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 8,36-8,42 (m, 1H), 8,28-8,34 (m, 1H), 6,94-7,10 (m, 1H), 4,35-4,53 (m, 2H), 1,31-1,48 (m, 3H).

20

25

116B. (2-(isoxazol-5-il)tiazol-4-il)metanol

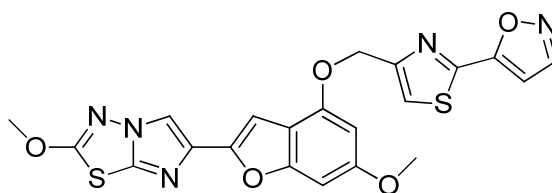


30

Una solución de 2-(isoxazol-5-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (0,087 g, 0,388 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C se trató con metanol (0,056 ml, 1,395 mmol) y luego con borohidruro de litio (0,030 g, 1,395 mmol). Después de 15 min, se retiró el baño de hielo, y la mezcla de reacción se agitó a 22 °C durante 3 h. La mezcla de reacción luego se inactivó con  $NH_4Cl$  acuoso saturado y se diluyó con diclorometano. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer (x3) con diclorometano, el extracto orgánico combinado se secó en  $MgSO_4$ , y la evaporación a presión reducida dio 0,039 g (56 %) del material del título que se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método B): 1,818 min. CLEM (APCI): calc. para  $C_7H_7N_2O_2S$   $[M+H]^+$   $m/z$  183,02; encontrado: 183,0. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 8,36 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,87 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 4,87 (d,  $J=5,4$  Hz, 2H), 3,00 (t,  $J=5,4$  Hz, 1H).

35

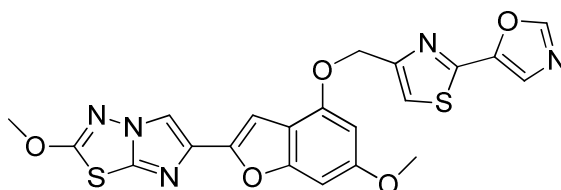
40 **Ejemplo 116.** 5-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)isoxazol



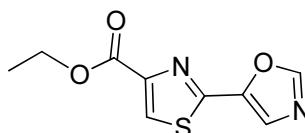
Una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,032 g, 0,100 mmol) y 2-(isoxazol-5-il)tiazol-4-il)metanol (0,020 g, 0,110 mmol) en THF seco (2,5 ml), en nitrógeno se trató a 22 °C con tri-n-butilfosfina (0,065 ml, 0,249 mmol) y luego con una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,064 g, 0,249 mmol) en THF seco (2,5 ml), que se añadió gota a gota (mediante una bomba de jeringa) durante 1 h. La suspensión de color beis resultante se agitó durante 1 h más a temperatura ambiente y luego se dividió en acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de acetato de etilo en diclorometano), y el material obtenido se trituró con metanol para obtener (después de la filtración y del secado al vacío) 0,013 g (27 %) del compuesto del título. CL (Método A): 2,289 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 482,0593; encontrado: 482,0602. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8,38 (d, *J*= 1,96 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,89 (d, *J*= 1,96 Hz, 1H), 6,69 - 6,76 (m, 1H), 6,43 (d, *J*= 1,57 Hz, 1H), 5,37-5,45 (m, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

### Ejemplo 117

5-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)oxazol

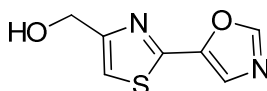


117A. 2-(oxazol-5-il)tiazol-4-carboxilato de etilo



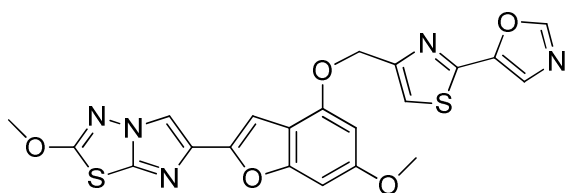
Se hizo reaccionar oxazol-5-carbotioamida (0,390 g, 3,04 mmol) con 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (0,263 ml, 1,884 mmol), como se describe en el Ejemplo 116A anterior, para dar 0,085 g (22 %) del material del título. CL (Método B): 1,811 min. CLEM (APCI): calc. para C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 225,03; encontrado: 225,0. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8,21 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,44 (c, *J*= 7,04 Hz, 2H), 1,41 (t, *J*= 7,04 Hz, 3H).

117B. (2-(oxazol-5-il)tiazol-4-il)metanol



Se trató 2-(oxazol-5-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (0,112 g, 0,499 mmol) con borohidruro de litio (0,022 g, 0,999 mmol), como se describe en el Ejemplo 116B anterior, para dar 0,024 g (26 %) del compuesto del título después de la cromatografía flash. CL (Método B): 1,462 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 183,0228; encontrado 183,0222. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,99 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 2,90(amplio s, 1H).

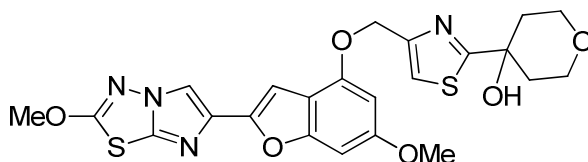
**Ejemplo 117.** 5-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)oxazol



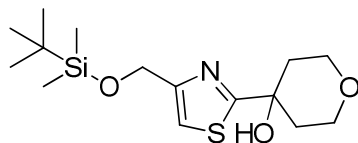
La reacción de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,079 g, 0,249 mmol) con (2-(oxazol-5-il)tiazol-4-il)metanol (0,050 g, 0,274 mmol), como se describe en el Ejemplo 116 anterior, dio 0,035 g (29 %) del compuesto del título como un sólido de color beis. CL (Método A): 2,278 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{21}H_{16}N_5O_5S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  482,0593; encontrado 482,0595. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 7,98 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,72 (amplio d, 1H), 6,44 (d,  $J$  = 1,96 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

### 10 Ejemplo 118

4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol

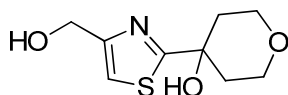


118A. 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol



Una solución de 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (Ejemplo 37B, 3,39 g, 11,00 mmol) en THF seco (55 ml) se enfrió a  $-78^\circ C$  en  $N_2$ , y luego se añadió gota a gota *n*-butil litio 1,45 M (9,10 ml, 13,20 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min para obtener una solución de color pardo pálido. A esta mezcla se añadió lentamente una solución de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (1,219 ml, 13,20 mmol) en THF seco (5 ml), y la mezcla se mantuvo a  $-78^\circ C$  durante 1 h para obtener una solución de color pardo pálido. La reacción se inactivó mediante la adición de  $NH_4Cl$  acuoso saturado (15 ml), luego se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla se dividió con EtOAc-agua. La fase orgánica se separó, se lavó (salmuera), se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se evaporó para dar un aceite de color amarillo pálido. La cromatografía flash (Isco/ 0-30 % acetona-hexano) dio 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol (2,97 g, 82 %) como un aceite incoloro que se cristalizó en reposo al vacío. CL (Método A): 2,262 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{15}H_{28}NO_3SSi$   $[M+H]^+$   $m/z$  330,156; encontrado 330,158. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  7,23 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,64 (m, 4H), 2,00 (ddd,  $J$  = 5,48, 11,35, 13,69 Hz, 2H), 1,56 (amplio d,  $J$  = 12,91 Hz, 2H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

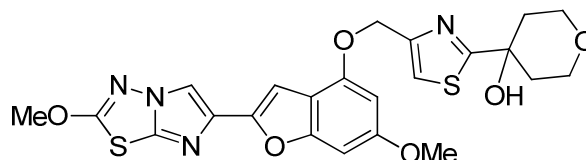
118B. 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol



A una solución de 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol (2,96 g, 8,98 mmol) en THF seco (40 ml), en  $N_2$ , se añadió gota a gota trihidrofluoruro de trietilamina (3,66 ml, 22,46 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Luego la mezcla se concentró a la mitad del volumen, el concentrado se diluyó con DCM, y luego se añadió  $NaHCO_3$  acuoso saturado (*Precaución: desprendimiento de gas vigorosa*). La fase orgánica se separó, se lavó ( $NaHCO_3$  acuoso saturado), se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se evaporó para dar solo una pequeña cantidad de un residuo amarillo pálido. La fase acuosa se saturó posteriormente con  $NaCl$  sólido, y la mezcla se extrajo con DCM (x6). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $Na_2SO_4$ ) y se evaporaron para obtener un sólido de color blanco. Luego la fase acuosa se neutralizó con HCl conc. (pH 7) y se volvió a extraer con DCM (x5). El extracto orgánico se volvió a secar ( $Na_2SO_4$ ) y se evaporó para obtener material adicional como un sólido de color blanquecino. Estos sólidos se combinaron para obtener 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol (1,145 g, 59,2 %) como un sólido de color crema que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL

(Método A): 0,861 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_9H_{14}NO_3S$   $[M+H]^+$   $m/z$  216,069; encontrado 216,070. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,24 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,21 (t,  $J = 5,87$  Hz, 1H), 4,48 (d,  $J = 5,87$  Hz, 2H), 3,68 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 1,60 (amplio d,  $J = 13,30$  Hz, 2H).

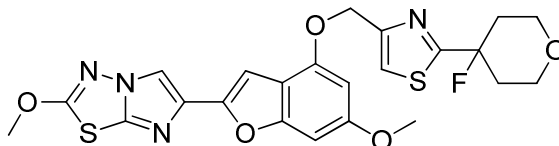
5 **Ejemplo 118.** 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol



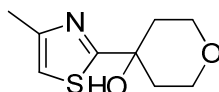
10 A un matraz secado al fuego se añadieron 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,040 g, 0,126 mmol) y 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (0,034 g, 0,158 mmol); luego el matraz se purgó con  $N_2$ , y se añadió THF seco (2 ml). A la suspensión resultante se añadió tri-n-butilfosfina (0,082 ml, 0,315 mmol), y luego se añadió gota a gota una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,080 g, 0,315 mmol) en THF seco (2 ml) (mediante una bomba de jeringa) durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h más, luego se diluyó con EtOAc, se lavó (NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, H<sub>2</sub>O y salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar una goma de color amarillo pálido. La cromatografía flash (Isco/0-30 % éter-DCM, luego 0-100 % EtOAc-DCM y finalmente 0-3 % MeOH-DCM) dio 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (0,049 g, 76 %) como una goma incolora que se liofilizó de MeCN-agua como un sólido de color blanquecino. CL (Método A): 2,106 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{23}H_{23}N_4O_6S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  515,106; encontrado 515,107. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,33 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,59 (d,  $J = 1,57$  Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (m, 4H), 2,08 (ddd,  $J = 5,48, 10,96, 13,30$  Hz, 1H), 1,64 (amplio d,  $J = 12,52$  Hz, 2H).

25 **Ejemplo 119**

6-(4-((2-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

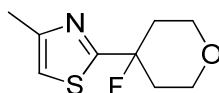


30 119A. 4-(4-metiltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol



35 Una solución de 4-metiltiazol (0,910 ml, 10,0 mmol) en THF seco (45 ml) se enfrió a -78 °C en  $N_2$ , y luego se añadió gota a gota n-butil litio (1,45 M en hexanos, 7,59 ml, 11,00 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 min para obtener una solución de color amarillo brillante. A esta mezcla se añadió lentamente una solución de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (1,108 ml, 12,00 mmol) en THF seco (5 ml), y la mezcla se mantuvo a -78 °C durante 1 h para obtener una solución de color amarillo pálido. La reacción luego se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (5 ml), y la mezcla se dividió en EtOAc-agua. La fase orgánica se separó, se lavó (salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para obtener un aceite de color amarillo pálido que se solidificó en reposo al vacío. La cromatografía flash (Isco/ 0-50 % acetona-hexano) dio 4-(4-metiltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (1,535 g, 77 %) como un sólido de color blanco cristalino. Este material se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método A): 1,091 min. HRMS: calc. para  $C_9H_{14}NO_2S$   $[M+1]^+$   $m/z$  200,075; encontrado 200,075. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1,59 (amplio d,  $J = 12,52$  Hz, 2H), 2,04 (ddd,  $J = 5,87, 10,56, 13,30$  Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,72-3,62 (m, 4H), 5,95 (s, 1H), 7,08 (s, 1H).

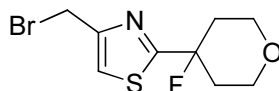
119B. (2-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-4-metiltiazol



50

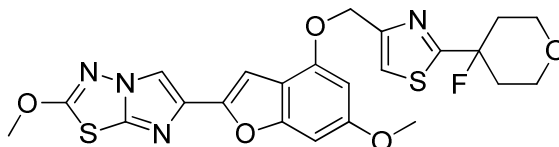
A una solución de 4-(4-metiltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol (0,022 g, 0,110 mmol) en diclorometano (1,75 ml), enfriada a 0 °C en nitrógeno, se añadió gota a gota DAST (0,018 ml, 0,138 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 2 h, luego se añadió carbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla heterogénea se agitó vigorosamente durante 15 min para garantizar la inactivación completa. La mezcla luego se dividió en diclorometano y solución de bicarbonato acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto (0,021 g, 95 %) se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método A): 1,722 min. CLEM (APCI): calc. para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>FNOS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 202,07, encontrado 202,2. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 2,00-2,11, (m, 2H), 2,28-2,49 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,79-3,98 (m, 4H), 6,88 (s, 1H).

10 119C. 4-(bromometil)-2-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol



Un tubo cerrado herméticamente se cargó con 2-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)-4-metiltiazol (0,021 g, 0,104 mmol), tetracloruro de carbono (2 ml), NBS (0,0204 g, 0,115 mmol) y peróxido de benzoilo (0,002 g, 8,26 μmol). La mezcla de reacción luego se agitó a 85 °C durante 2,5 h. Después de enfriarla, la mezcla de reacción en bruto se absorbió en diclorometano, y se retiró el sólido presente mediante filtración. El filtrado se concentró, y el residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Método A) para dar compuesto puro del título (0,010 g, 34 %). CL (Método A): 1,784 min. CLEM (APCI): calc. para C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>BrFNOS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 279,98, encontrado 280,0. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ ppm: 1,96-2,09 (m, 2H), 2,26-2,46 (m, 2H), 3,77-3,96 (m, 4H), 4,62 (s, 2H), 7,60 (s, 1H).

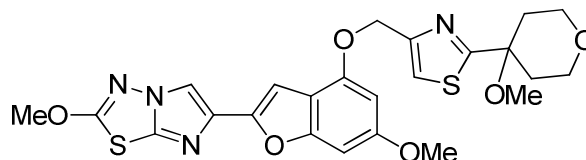
**Ejemplo 119. 6-(4-((2-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo [2,1-b][1,3,4]tiadiazol**



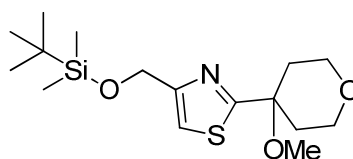
A una solución de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,009 g, 0,028 mmol) y 4-(bromometil)-2-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol (0,010 g, 0,036 mmol), agitada en DMF (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió carbonato de potasio (0,009 g, 0,065 mmol), y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (Método A) para dar el compuesto puro del título (0,010 g, 68 %). CL (Método A): 2,376 min. CLEM (IEN): calc. para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 517,1016, encontrado 517,1054. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 2,01-2,15 (m, 2H), 2,17-2,39 (m, 2H), 3,63-3,77 (m, 2H), 3,78-3,90 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 6,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).

**Ejemplo 120**

2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



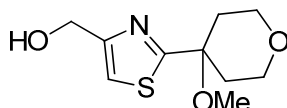
120A. 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol



A una suspensión de hidruro de sodio (0,097 g, 2,428 mmol) [Nota: 60 % de NaH en aceite se lavó sin aceite con hexanos (x2) antes de agregar THF seco al matraz de reacción] en THF seco (5 ml), en N<sub>2</sub>, se añadió una solución

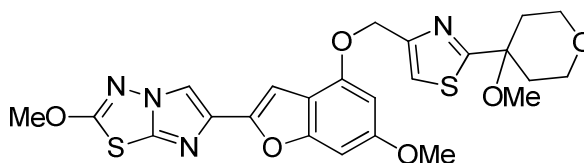
de 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (Ejemplo 118A, 0,400 g, 1,214 mmol) en THF seco (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no hubo más desprendimiento de gas (aprox. 30 min). A la mezcla de color amarillo pálido resultante, se añadió gota a gota yodometano (0,091 ml, 1,457 mmol), y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción luego se inactivó mediante la adición cuidadosa de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (5 ml) y posteriormente se dividió en EtOAc-agua. La fase orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para obtener un aceite prácticamente incoloro. La cromatografía flash (Isco/ 0-50 % EtOAc-hexano) dio 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)2-(4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol (0,362 g, 87 %) como un aceite incoloro que se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método A): 2,442 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>SSi [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 344,171; encontrado 344,173. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,42 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,58 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

120B. (2-(4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol



A una solución de 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)2-(4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol (0,358 g, 1,042 mmol) en THF seco (10 ml), en N<sub>2</sub>, se añadió gota a gota trihidrofluoruro de trietilamina (0,848 ml, 5,21 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Luego la mezcla se diluyó con DCM, y la solución se lavó (NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para obtener (2-(4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol (0,227 g, 95 %) como una goma prácticamente incolora que se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método A): 1,301 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 230,085; encontrado 230,085. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,38 (t, *J* = 1,17 Hz, 1H), 5,23 (t, *J* = 5,48 Hz, 1H), 4,48 (dt, *J* = 1,17, 5,48 Hz, 2H), 3,58 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,87 (m, 2H).

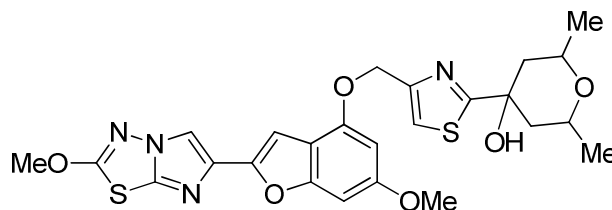
**Ejemplo 120. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo [2,1-b][1,3,4]tiadiazol**



A un matraz secado al fuego se añadieron 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,040 g, 0,126 mmol) y (2-(4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol (0,036 g, 0,158 mmol); luego el matraz se purgó con N<sub>2</sub>, y se añadió THF seco (2 ml). A la suspensión resultante se añadió tri-*n*-butilfosfina (0,082 ml, 0,315 mmol), y luego se añadió gota a gota una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,080 g, 0,315 mmol) en THF seco (2 ml) (mediante una bomba de jeringa) durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h más, luego se diluyó con EtOAc, se lavó (NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, H<sub>2</sub>O y salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar una goma de color amarillo pálido. La cromatografía flash (Isco/0-50 % éter-DCM) dio 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,045 g, 67,5 %) como un sólido de color blanco. CL (Método A): 2,348 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 529,122; encontrado 529,124. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,33 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,59 (d, *J* = 1,57 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,64 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,95 (m, 2H).

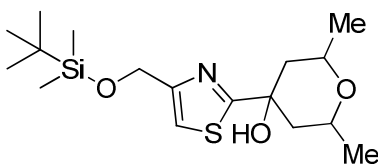
**Ejemplo 121**

4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ol



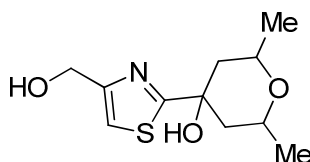
121A. 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ol





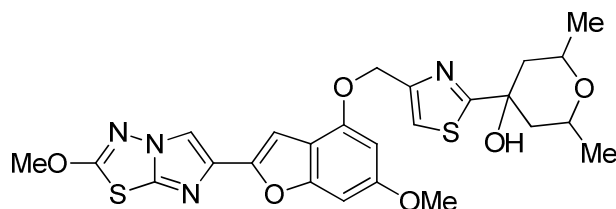
Una solución de 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (Ejemplo 37B, 5,00 g, 16,22 mmol) en THF seco (75 ml) se enfrió a -78 °C en N<sub>2</sub>, y luego se añadió gota a gota *n*-butil litio 1,45 M (11,89 ml, 17,84 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 min para obtener una solución de color pardo pálido. A esta mezcla se añadió lentamente una solución de 3,5-dimetildihidro-2H-piran-4(3H)-ona (2,494 g, 19,46 mmol) [J. Aube, *et al. J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1716] en THF seco (5 ml), y la agitación continuó a -78 °C durante 2 h para obtener una solución de color pardo claro. La reacción luego se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (10 ml), se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla se dividió en EtOAc-agua. La fase orgánica se separó, se lavó (agua y salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar un aceite de color amarillo pálido. La cromatografía flash (Isco/ 0-100 % EtOAc-tolueno) permitió obtener el producto impuro como un aceite incoloro (2,11 g). Este material se volvió a someter a cromatografía (Isco/ 0-50 % éter-cloroformo) para dar 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ol (1,767 g, 30,5 %) como un aceite viscoso que se solidificó en reposo. Este material se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método A): 2,352 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub>SSi [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 358,187; encontrado 358,188. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,30 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,78 (ddc, *J*= 1,57, 6,26, 12,52 Hz, 2H), 1,98 (d, *J*= 12,52 Hz, 2H), 1,36 (t, *J*= 12,52 Hz, 2H), 1,00 (d, *J*= 6,26 Hz, 6H), 0,80 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

121B. 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ol



A una solución de 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ol (1,742 g, 4,87 mmol) en THF seco (30 ml), en N<sub>2</sub>, se añadió gota a gota trihidrofluoruro de trietilamina (2,380 ml, 14,61 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Luego la mezcla se diluyó con DCM, y la solución se lavó (NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar el producto (0,800 g, 68 %) como un sólido de color amarillo pálido. La fase acuosa se saturó con NaCl sólido y se extrajo con EtOAc (x2) para obtener (después de la separación, el secado y la evaporación de la fase orgánica combinada) 0,329 g más (28 %) del producto como un sólido de color blanco cristalino. Los sólidos se combinaron para dar 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ol (1,129 g, 95 %) que era esencialmente puro y se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método A): 1,210 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 244,100; encontrado 244,101. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,29 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,20 (t, *J*= 5,87 Hz, 1H), 4,48 (d, *J*= 5,48 Hz, 2H), 3,78 (ddc, *J*= 1,96, 6,26, 11,35 Hz, 2H), 2,02 (d, *J*= 12,91 Hz, 2H), 1,39 (t, *J*= 11,74 Hz, 2H), 1,04 (d, *J*= 6,26 Hz, 6H).

**Ejemplo 121.4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ol**



A un matraz secado al fuego se añadieron 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,600 g, 1,891 mmol) y 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ol (0,552 g, 2,269 mmol); luego el matraz se purgó con N<sub>2</sub>, y se añadió THF seco (20 ml). A la suspensión resultante se añadió tri-*n*-butilfosfina (1,228 ml, 4,73 mmol), y luego se añadió gota a gota una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,205 g, 4,73 mmol) en THF seco (8 ml) (mediante una bomba de jeringa) durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h más, luego se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se dividió en DCM-agua. El extracto orgánico se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para obtener un sólido de color amarillo pálido. La cromatografía flash (Isco/ 0-100 % EtOAc-DCM) dio un sólido que se trituró con MeCN para dar (después de la filtración, el lavado con un volumen mínimo de MeCN y el secado al vacío) 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ol (679 mg, 66 %) como un

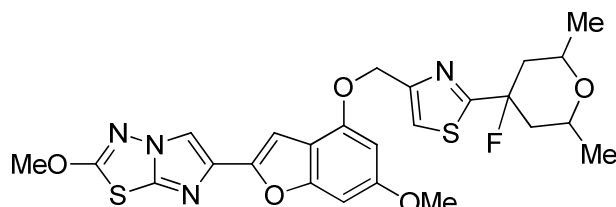
sólido de color crema. CL (Método A): 2,202 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{25}H_{27}N_4O_6S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  543,137; encontrado 543,140. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,30 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,59 (d,  $J=1,96$  Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,00 (d,  $J=11,76$  Hz, 2H), 1,37 (t,  $J=11,74$  Hz, 2H), 0,99 (d,  $J=6,26$  Hz, 6H).

5

**Ejemplo 122**

6-(4-((2-(4-fluoro-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxi-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

10



A una suspensión enfriada con hielo de 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-2,6-dimetil-tetrahydro-2H-piran-4-ol (0,023 g, 0,042 mmol) en DCM (3 ml), en  $N_2$ , se añadió gota a gota DAST (0,014 ml, 0,106 mmol), y la mezcla resultante se agitó a  $0^\circ C$  durante 20 min. Se añadió otra alícuota de DAST (0,007 ml, 0,053 mmol), el baño de enfriamiento se retiró, y la solución de color amarillo pálido resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción luego se volvió a enfriar a  $0^\circ C$  y se inactivó mediante la adición gota a gota de  $NaHCO_3$  acuoso saturado (3 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a  $0^\circ C$  durante 5 min, luego el baño de enfriamiento se retiró, y la agitación continuó hasta que no se observó más desprendimiento de gas. Luego la fase orgánica se separó y se aplicó directamente a una precolumna de gel de sílice. La cromatografía flash (Isco/ 0-100 % EtOAc-hexano) dio 6-(4-((2-(4-fluoro-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxi-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,020 g, 87 % de rendimiento) como una goma incolora que se liofilizó de MeCN-agua para dar un sólido de color blanco. La RMN indicó que era una mezcla de isómeros 3:2. CL (Método A): 2,470 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{25}H_{26}FN_4O_5S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  545,133; encontrado 545,135. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,31 (s, 0,4H), 8,30 (s, 0,6H), 7,97 (s, 0,6H), 7,84 (s, 0,4H), 6,93 (s, 0,4H), 6,91 (s, 0,6H), 6,77 (m, 1H), 6,58 (d,  $J=1,96$  Hz, 0,6H), 6,56 (d,  $J=1,57$  Hz, 0,4H), 5,29 (s, 1,2H), 5,23 (s, 0,8H), 4,14 (s, 3H), 3,76 (m, 0,8H), 3,74 (s, 1,2H), 3,73 (s, 1,8H), 3,53 (m, 1,2H), 2,38 (dd,  $J=1,96, 12,52$  Hz, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,83-1,61 (m, 2H), 1,10 (d,  $J=6,26$  Hz, 2,4H), 1,08 (d,  $J=6,26$  Hz, 3,6H).

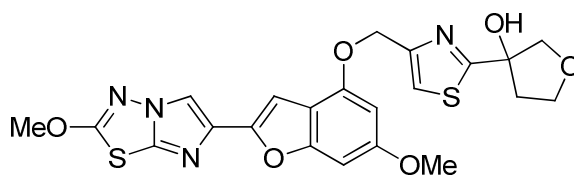
15

20

25

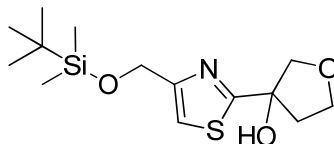
**Ejemplo 123**

3-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzo-furan-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahydrofuran-3-ol



35

123A. 3-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahydrofuran-3-ol



40

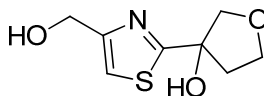
Una solución de 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (Ejemplo 37B, 1,542 g, 5,000 mmol) en THF seco (20 ml) se enfrió a  $-78^\circ C$  en  $N_2$ , y luego se añadió gota a gota *n*-butil litio 1,45 M (3,79 ml, 5,50 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 min para obtener una solución de color amarillo amarronado pálido. A esta mezcla se añadió lentamente una solución de dihydrofuran-3(2H)-ona (0,517 g, 6,00 mmol) en THF seco (2,5 ml), y la mezcla se agitó a  $-78^\circ C$  durante 1 h para obtener una solución de color pardo claro. La reacción luego se inactivó mediante la adición de  $NH_4Cl$  acuoso saturado (5 ml), se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla se dividió en EtOAc-agua. La fase orgánica se separó, se lavó (salmuera), se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se evaporó para dar un aceite de color amarillo pálido. La cromatografía flash (Isco/ 0-50 % EtOAc-hexano) dio 3-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahydrofuran-3-ol (1,052 g, 66,7 %) como un aceite que se cristalizó en reposo al vacío. Este material se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método A): 2,226 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{14}H_{26}NO_3SSi$   $[M+H]^+$   $m/z$

45

316,140; encontrado 316,147. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,28 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,78 (c, J= 9,00 Hz, 2H), 2,36 (dt, J= 9,00, 12,52 Hz, 1H), 2,09 (dt, J= 5,09, 12,52 Hz, 1H), 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

123B. 3-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahidrofuran-3-ol

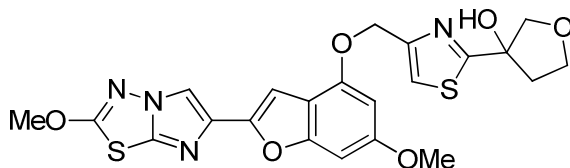
5



A una solución de 3-(4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidrofuran-3-ol (1,022 g, 3,24 mmol) en THF seco (20 ml), en N<sub>2</sub>, se añadió gota a gota trihidrofluoruro de trietilamina (1,319 ml, 8,10 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con DCM, y luego se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (*Precaución: desprendimiento de gas vigoroso*). La fase orgánica se separó, se lavó (NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para obtener una goma incolora que se solidificó en reposo al vacío. La fase acuosa se saturó con NaCl sólido y se volvió a extraer con DCM para obtener (después de secarse como se indicó anteriormente) una goma incolora adicional que también se solidificó en reposo. Estos sólidos se combinaron para dar 3-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahidrofuran-3-ol como un sólido de color crema. Este material se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL (Método A): 0,734 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 202,054; encontrado 202,055. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,18 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,12 (amplio s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,85 (dd, J= 1,57, 9,00 Hz, 1H), 3,84 (d, J= 9,00 Hz, 1H), 3,74 (d, J= 9,00 Hz, 1H), 3,68 (d, J= 9,00 Hz, 1H), 2,29 (dt, J= 9,00, 12,91 Hz, 1H), 2,02 (dt, J= 5,09, 12,52 Hz, 1H).

20

**Ejemplo 123.** 3-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidrofuran-3-ol



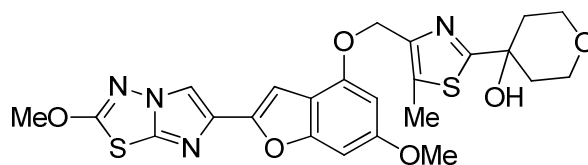
25

A un matraz secado al fuego se añadieron 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,063 g, 0,200 mmol) y 3-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahidrofuran-3-ol (0,040 g, 0,200 mmol); luego el matraz se purgó con N<sub>2</sub>, y se añadió THF seco (5 ml). A la suspensión resultante se añadió tri-*n*-butilfosfina (0,123 ml, 0,500 mmol), y luego se añadió gota a gota una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,127 g, 0,500 mmol) en THF seco (2 ml) (mediante una bomba de jeringa) durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h más, luego se diluyó con EtOAc, se lavó (NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, H<sub>2</sub>O y salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para obtener un semisólido de color amarillo pálido. La cromatografía flash (Isco/ 0-100 % EtOAc-DCM) dio 3-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidrofuran-3-ol (0,015 g, 14,98 %) como un sólido. CL (Método A): 2,161 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 501,090; encontrado 501,092. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,33 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,58 (d, J= 1,57 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,98 (d, J= 5,09 Hz, 1H), 3,96 (d, J= 5,48 Hz, 1H), 3,88 (d, J= 9,00 Hz, 1H), 3,83 (d, J= 9,00 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,16 (dt, J= 5,09, 12,52 Hz, 2H).

35

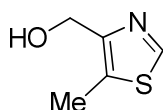
40 **Ejemplo 124**

4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)tetrahidropiran-4-ol



45

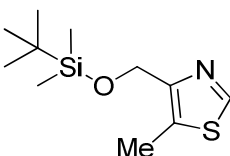
124A. (5-metiltiazol-4-il)metanol



50

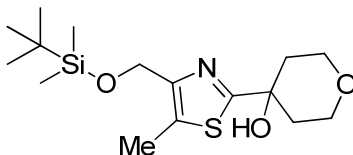
A una solución enfriada con hielo de 5-metiltiazol-4-carboxilato de etilo (2,57 g, 15,00 mmol) en THF seco (50 ml), en N<sub>2</sub>, se añadió borohidruro de litio (0,654 g, 30,0 mmol) de una vez, y luego se añadió gota a gota MeOH (1,214 ml, 30,0 mmol). Luego se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se volvió a enfriar a 0 °C y luego se inactivó cuidadosamente mediante la adición lenta de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (20 ml) con agitación vigorosa. Luego se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla se dividió en EtOAc-agua. La fase orgánica se separó y luego se lavó con agua y salmuera. La fase acuosa combinada se saturó con NaCl sólido y se volvió a extraer con EtOAc (x4). La fase orgánica combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar un aceite de color amarillo que se purificó mediante cromatografía flash (Isco/ 0-100 % EtOAc-DCM) para obtener (5-metiltiazol-4-il)metanol (1,144 g, 59,0 %) como un sólido prácticamente incoloro que se cristalizó en reposo al vacío para obtener un sólido. Este material se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método X): 0,620 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 130,032; encontrado 130,032. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,75 (s, 1H), 4,98 (amplio s, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,40 (s, 3H).

124B. 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metiltiazol



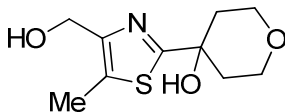
A una solución de (5-metiltiazol-4-il)metanol (1,134 g, 8,78 mmol) e imidazol (1,793 g, 26,3 mmol) en DMF (40 ml), en N<sub>2</sub>, se añadió *tert*-butildimetilclorosilano (1,455 g, 9,66 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en N<sub>2</sub> durante 16 h. Luego la solución se concentró a presión reducida, y el aceite residual se dividió en EtOAc-NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó (agua y salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para obtener un aceite viscoso de color amarillo pálido. La cromatografía flash (Isco/ 0-10 % EtOAc-DCM) dio 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metiltiazol (1,484 g, 69,4 %) como un aceite incoloro que se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método A): 2,272 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>NOSSi [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 244,119; encontrado 244,123. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,46 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

124C. 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol



Una solución de 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metiltiazol (1,480 g, 6,08 mmol) en THF seco (45 ml) se enfrió a -78 °C en N<sub>2</sub>, y luego se añadió gota a gota *n*-butil litio (1,45 M en hexanos, 5,03 ml, 7,30 mmol). La solución que al inicio era incolora se tornó de color púrpura brillante cerca del final de la adición, y la mezcla resultante se agitó durante 15 min a la misma temperatura. A esta solución púrpura se añadió lentamente una solución de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (0,674 ml, 7,30 mmol) en THF seco (3 ml), y la solución se mantuvo a -78 °C durante 1 h para obtener una solución de color naranja pálido. La reacción se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (10 ml), luego se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla se dividió en EtOAc-agua. La fase orgánica se separó, se lavó (salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar un aceite de color amarillo pálido. La cromatografía flash (Isco/ 0-30 % acetona-hexano) dio 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol (1,865 g, 89 %) como un aceite incoloro que se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método A): 2,297 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>SSi [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 344,172; encontrado 344,176. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5,92 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,66 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,57 (d, *J* = 12,91 Hz, 2H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

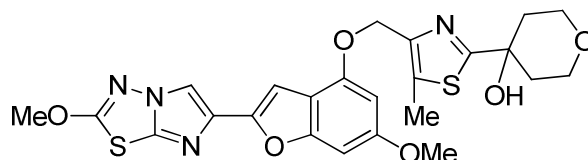
124D. 4-(4-(hidroximetil)-5-metiltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol



A una solución de 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol (1,861 g, 5,42 mmol) en THF seco (15 ml), en N<sub>2</sub>, se añadió gota a gota trihidrofluoruro de trietilamina (2,65 ml, 16,25 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego la mezcla se concentró a alrededor de la mitad del volumen a presión reducida, el concentrado se diluyó con DCM, y la solución se lavó (NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar 4-(4-(hidroximetil)-5-metiltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol (1,114 g, 90 %) como un sólido de color blanco. Este material fue esencialmente puro y se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método A):

1,062 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{10}H_{16}NO_3S$   $[M+H]^+$   $m/z$  230,085; encontrado 230,086. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  5,90 (s, 1H), 4,93 (t,  $J=5,87$  Hz, 1H), 4,38 (d,  $J=5,48$  Hz, 2H), 3,67 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,58 (d,  $J=11,74$  Hz, 2H).

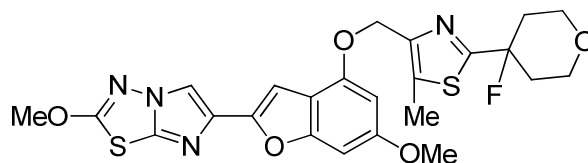
5 **Ejemplo 124.** 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol



10 A un matraz secado al fuego se añadieron 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,060 g, 0,189 mmol) y 4-(4-(hidroximetil)-5-metiltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (0,054 g, 0,236 mmol); luego el matraz se purgó con  $N_2$ , y se añadió THF seco (3 ml). A la suspensión resultante se añadió tri-*n*-butilfosfina (0,123 ml, 0,473 mmol), y luego se añadió gota a gota una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,120 g, 0,473 mmol) en THF seco (2 ml) (mediante una bomba de jeringa) durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h más, luego se diluyó con EtOAc, se lavó (NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, H<sub>2</sub>O y salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar un semisólido de color amarillo pálido. La cromatografía flash (Isco/0-100 % EtOAc-DCM) dio 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (0,077 g, 77 %) como un sólido de color blanco. CL (Método A): 2,214 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{24}H_{25}N_4O_6S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  529,122; encontrado 529,125. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,30 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,59 (d,  $J=1,57$  Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,58 (d,  $J=12,91$  Hz, 2H).

**Ejemplo 125**

25 6-(4-((2-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)-5-metiltiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]-tiadiazol

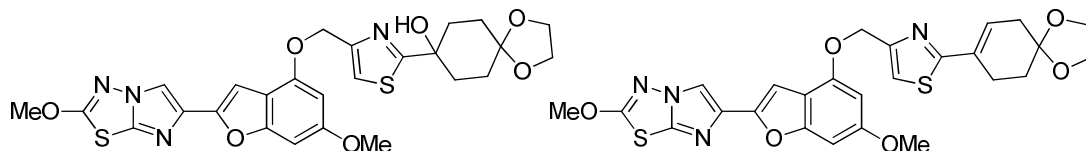


30 A una suspensión enfriada con hielo de 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (0,025 g, 0,047 mmol) en DCM (3 ml), en  $N_2$ , se añadió gota a gota DAST (0,016 ml, 0,118 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 min. Luego se retiró el baño de enfriamiento, y la solución de color amarillo pálido resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego la mezcla de reacción se volvió a enfriar a 0 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (3 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a 0 °C durante 5 min, luego se retiró el baño de enfriamiento, la mezcla se diluyó con DCM y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado adicional, y la agitación continuó hasta que ya no se observó más desprendimiento de gas. La fase orgánica luego se separó y se aplicó directamente a una precolumna de gel de sílice. La cromatografía flash (Isco/ 0-100 % EtOAc-hexano) dio 6-(4-((2-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)-5-metiltiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,020 g, 80 %) como una goma incolora que se liofilizó de MeCN-agua para dar un sólido de color blanco. CL (Método A): 2,405 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{24}H_{24}FN_4O_5S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  531,117; encontrado 531,118. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,30 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,58 (d,  $J=1,96$  Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,62 (dt,  $J=1,96, 10,96$  Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,23-2,10 (m, 2H), 1,99 (m, 2H).

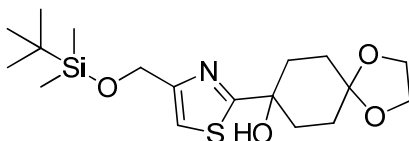
45 **Ejemplos 126 y 127**

8-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol y 6-(4-((2-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol, respectivamente.

50



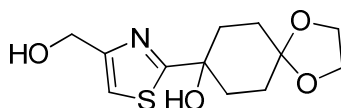
126A. 8-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol



5 Una solución de 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (Ejemplo 37B, 1,00 g, 3,24 mmol) en THF seco (15 ml) se enfrió a -78 °C en N<sub>2</sub>, y luego se añadió gota a gota *n*-butil litio (1,45 M en hexanos, 2,68 ml, 3,89 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min para obtener una solución de color amarillo amarillado claro. A esta mezcla se añadió gota a gota una solución de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona (0,608 g, 3,89 mmol) en THF seco (4 ml), y la mezcla se mantuvo a -78 °C durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (5 ml), luego se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla se dividió en EtOAc-agua. La fase orgánica se separó, se lavó (salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para obtener un aceite de color amarillo claro que se purificó mediante cromatografía flash (Isco/0-100 % EtOAc-hexano) para obtener 8-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (0,920 g, 73,6 %) como una goma incolora que se cristalizó en reposo al vacío. Este material se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método A): 2,287 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>4</sub>SSi [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 386,182; encontrado 386,182. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,20 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,81 (s, 4H), 2,03 (dt, *J* = 3,91, 12,91 Hz, 2H), 1,78 (dt, *J* = 4,30, 13,30 Hz, 2H), 1,68 (d, *J* = 12,91 Hz, 2H), 1,53 (d, *J* = 12,52 Hz, 2H), 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

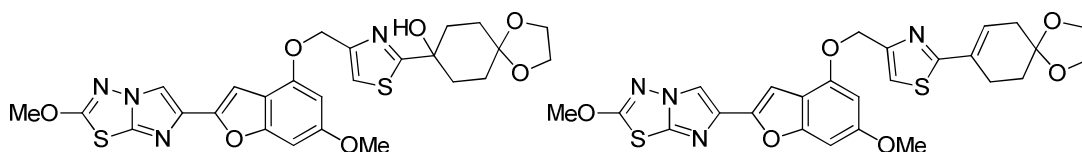
126B. 8-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol

20



25 A una solución de 8-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (0,916 g, 2,376 mmol) en THF seco (10 ml), en N<sub>2</sub>, se añadió gota a gota trihidrofluoruro de trietilamina (1,160 ml, 7,13 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego la mezcla se dividió en EtOAc-NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó (salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para obtener 8-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (0,579 g, 90 %) como una goma incolora que se cristalizó en reposo al vacío. Este material fue esencialmente puro y se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método A): 1,148 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 272,096; encontrado 272,095. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,20 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,20 (t, *J* = 5,48 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 5,09 Hz, 2H), 3,84 (s, 4H), 2,07 (dt, *J* = 3,91, 12,91 Hz, 2H), 1,81 (dt, *J* = 4,30, 13,30 Hz, 2H), 1,70 (d, *J* = 12,91 Hz, 2H), 1,55 (d, *J* = 12,52 Hz, 2H).

35 **Ejemplos 126 y 127. 8-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol y 6-(4-((2-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**



40 A un matraz secado al fuego se añadieron 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,600 g, 1,891 mmol) y 8-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (0,539 g, 1,985 mmol); luego el matraz se purgó con N<sub>2</sub>, y se añadió THF seco (15 ml). A la suspensión resultante se añadieron tri-*n*-butilfosfina (1,228 ml, 4,73 mmol) y luego una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,205 g, 4,73 mmol) en THF seco (10 ml) durante *aprox.* 30 min (mediante una bomba de jeringa). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h más y luego se diluyó con EtOAc, se lavó (NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, H<sub>2</sub>O y salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para obtener un semisólido de color ámbar claro. La cromatografía flash (Isco/ 0-100 % EtOAc-DCM) dio 2 productos principales. La fracción 1 se identificó como 6-(4-((2-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,127 g, 12,15 %) y se aisló como una espuma de color blanco. Este material se liofilizó de MeCN-agua para dar un sólido de color crema. CL (Método A): 2,362 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 553,121; encontrado 553,122. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,34 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,50 (amplio s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,89 (s, 4H), 3,77 (s, 3H), 2,63 (amplio s, 2H), 2,38 (amplio s, 2H), 1,79 (t, *J* = 6,26 Hz, 2H). La fracción 2 se identificó como 8-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (0,254 g, 23,54 %) y se aisló como una espuma blancuzca. Este material se liofilizó de MeCN-agua para obtener un sólido de color crema. CL

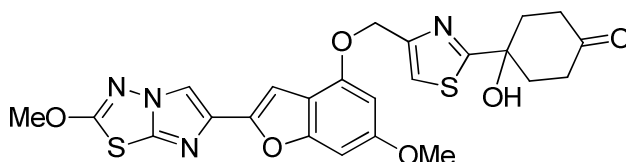
(Método A): 2,193 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{26}H_{27}N_4O_7S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  571,132; encontrado 571,132. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,29 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,80 (s, 4H), 3,73 (s, 3H), 2,06 (dt,  $J=$  3,13, 12,91 Hz, 2H), 1,78 (dt,  $J=$  3,52, 13,30 Hz, 2H), 1,70 (d,  $J=$  13,30 Hz, 2H), 1,53 (d,  $J=$  12,52 Hz, 2H).

5

**Ejemplo 128**

4-hidroxi-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexanona

10



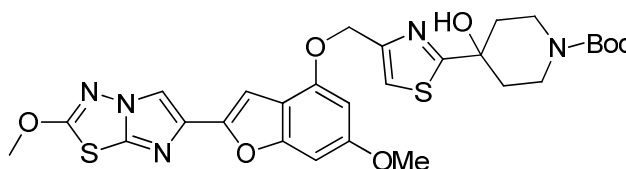
A una mezcla de 8-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (0,013 g, 0,023 mmol) en DCM (1 ml), se añadió TFA (0,2 ml), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente en un matraz cerrado herméticamente durante 18 h. Luego los volátiles se evaporaron para dar el producto impuro como un sólido. La cromatografía flash (Isco/ 0-100 % EtOAc-DCM) dio 4-hidroxi-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)-metil)tiazol-2-il)ciclohexanona (0,009 g, 75 %) como un sólido de color blanco. CL (Método A): 2,208 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{24}H_{23}N_4O_6S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  527,105; encontrado 527,106. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,30 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,54 (d,  $J=$  1,57 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,25 (dt,  $J=$  4,70, 14,09 Hz, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,06 (m, 2H).

15

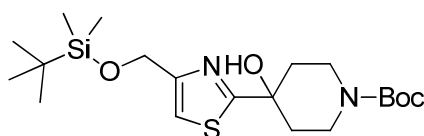
20

**Ejemplo 129**

25 4-hidroxi-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



30 129A. 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



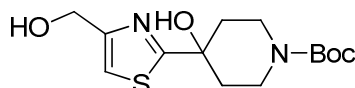
35

Una solución de 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (0,738 g, 3,22 mmol) en THF seco (8 ml) se enfrió a  $-78$  °C en  $N_2$ , y luego se añadió gota a gota *n*-butil litio (1,45 M en hexanos, 2,440 ml, 3,54 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 35 min para obtener una solución de color pardo pálido. A esta mezcla se añadió lentamente una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,769 g, 3,86 mmol) en THF seco (2 ml), y la mezcla se agitó a  $-78$  °C durante 2 h para obtener una solución de color pardo claro. La reacción luego se inactivó mediante la adición de  $NH_4Cl$  acuoso saturado (5 ml), se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla se dividió en EtOAc-agua. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó para dar un aceite de color amarillo. Este aceite se purificó mediante cromatografía flash usando hexanos-EtOAc como eluyente para obtener 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,850 g, 61,6 %) como una goma transparente e incolora. CL (Método A): 2,427 min. CLEM (APCI): calc. para  $C_{20}H_{37}N_2O_4SSi$   $[M+H]^+$   $m/z$  429,22, encontrado 429,20.

40

45

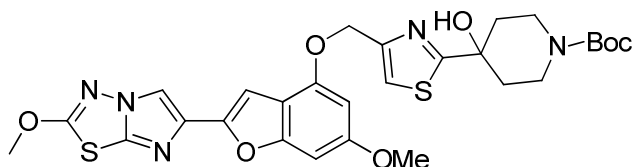
129B. 4-hidroxi-4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



50 A una solución en agitación de 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-

butilo (0,850 g, 1,983 mmol) en (11 ml), se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (1,60 ml, 9,83 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Luego la mezcla resultante se dividió en EtOAc-NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando DCM-EtOAc como eluyente para dar 4-hidroxi-4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,476 g, 77 %) como un aceite transparente e incoloro. CL (Método A): 1,670 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,27 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,23 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 6,82 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 3,12 (amplio s, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,68 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

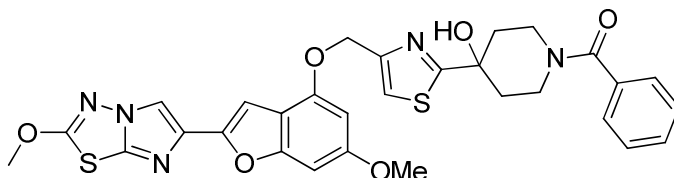
10 **Ejemplo 129. 4-hidroxi-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**



15 A una suspensión de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,202 g, 0,636 mmol) y 4-hidroxi-4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,200 g, 0,636 mmol) en THF seco (8 ml), se añadió tri-*n*-butilfosfina (0,413 ml, 1,590 mmol) y una solución de ADDP (0,401 g, 1,590 mmol) en THF (2 ml), que se añadió gota a gota durante 30 min mediante una bomba de jeringa. Después de agitar durante 30 min más, la mezcla de reacción se dividió en EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando DCM-EtOAc como eluyente para dar el compuesto del título (0,263 g, 0,429 mmol, 67,4 %) como un sólido de color blanco. CL (Método A): 2,387 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 614,1743, encontrado 614,1755. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,97 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,19 (amplio s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,14 (amplio s, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,72 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

**Ejemplo 130**

30 (4-hidroxi-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)piperidin-1-il)(fenil)metanona



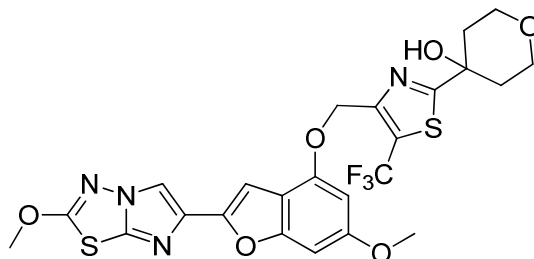
35 A una suspensión en agitación de 4-hidroxi-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,662 g, 1,079 mmol) en DCM (10 ml), se añadió TFA (3 ml), y la solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente antes de que se concentrara hasta secarse para dar un aceite en bruto se dividió en EtOAc-NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse para dar 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)piperidin-4-ol (0,554 g, 1,079 mmol, 100 %) como un sólido de color beis. CL (Método A): 1,980 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 514,1219, encontrado 514,1228. A una solución en agitación de 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)piperidin-4-ol (0,031 g, 0,050 mmol) en DMF (1 ml), se añadieron DIEA (0,070 ml, 0,400 mmol) y ácido benzoico (0,0073 g, 0,060 mmol), y luego HATU (0,023 g, 0,060 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, luego se diluyó con DMF (1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa (Método A). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron hasta secarse, y el residuo se liofilizó de MeCN-agua para dar el compuesto del título (0,022 g, 71,2 %) como un sólido de color blanco amorfo. CL (Método A): 2,257 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 618,1481, encontrado 618,1484. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 5H), 6,98 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,30 (amplio s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,36 (amplio s, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,24 (amplio s, 1H), 2,03 (amplio s, 2H), 1,79 (m, 2H).



## Ejemplo 131

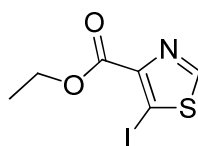
4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)-oxi)metil)-5-(trifluorometil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol

5



131A. 5-yodotiazol-4-carboxilato de etilo

10



A una solución de 2-aminotiazol-4-carboxilato de etilo (2,92 g, 16,96 mmol) en diclorometano (100 ml), se añadió NIS (5,00 g, 22,22 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó en  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró para dar 2-amino-5-yodotiazol-4-carboxilato de etilo (4,75 g, 90 %) que se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método A): 1,549 min. CLEM (APCI): calc. para  $C_6H_8IN_2O_2S$   $[M+H]^+$   $m/z$  298,94, encontrado 299,0.

15

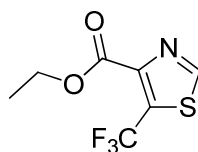
Una solución de 2-amino-5-yodotiazol-4-carboxilato de etilo (4,75 g, 15,93 mmol) en DMF (70 ml) se enfrió en un baño de hielo en nitrógeno, luego se añadió *tert*-butilnitrito (2,74 ml, 23,04 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en salmuera, y la mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía de columna (Isco, cartucho de 8 g) que se eluyó con un gradiente de acetato de etilo en hexanos (de 0 a 50 %) para dar el compuesto puro del título (0,825 g, 18 %). CL (Método A): 1,601 min. CLEM (APCI): calc. para  $C_6H_7INO_2S$   $[M+H]^+$   $m/z$  283,92, encontrado 283,9. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 1,45 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 4,46 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 8,95 (s, 1H).

20

25

131B. 5-(trifluorometil)tiazol-4-carboxilato de etilo

30

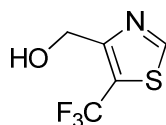


A un tubo cerrable herméticamente cargado con 5-yodotiazol-4-carboxilato de etilo (0,825 g, 2,91 mmol) y DMF seco (20 ml), se añadió 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo (0,742 ml, 5,83 mmol) y luego yoduro de cobre (I) (1,110 g, 5,83 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 85 °C (temperatura del baño). La mezcla de reacción enfriada se absorbió en éter y se filtró a través de un lecho de Celite. Luego el filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó en  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía de columna (Isco, cartucho de 24 g) que se eluyó con un gradiente de EtOAc en hexanos (de 0 a 50 %) para dar el compuesto deseado como un sólido de color amarillo (0,438 g, 67 %). CL (Método A): 1,750 min. CLEM (APCI): calc. para  $C_7H_7F_3NO_2S$   $[M+H]^+$   $m/z$  226,01, encontrado 226,0. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 1,43 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 4,48 (c,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 8,90 (s, 1H).

35

40

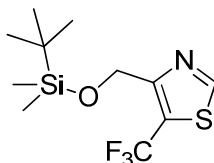
131C. (5-(trifluorometil)tiazol-4-il)metanol



45 A una solución enfriada con hielo de 5-(trifluorometil)tiazol-4-carboxilato de etilo (0,425 g, 1,887 mmol) en THF seco

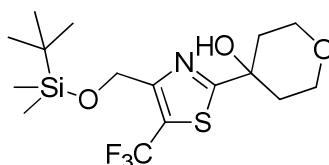
(50 ml), en nitrógeno, se añadió borohidruro de litio (0,082 g, 3,77 mmol) de una vez, y luego se añadió gota a gota metanol (0,153 ml, 3,77 mmol). Luego se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se volvió a enfriar a 0 °C y luego se inactivó cuidadosamente mediante la adición lenta de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (10 ml) con agitación vigorosa. Luego se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla se dividió en acetato de etilo-agua. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía de columna (Isco, cartucho de 12 g) que se eluyó con un gradiente de EtOAc en hexanos (de 0 a 100 %) para dar el producto deseado como un aceite de color amarillo pálido (0,200 g, 58 %). Tiempo de retención de CL (Método A): 1,248 min. CLEM (APCI): calc. para C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 184,00, encontrado 184,0. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 4,90 (s, 2H), 8,96 (s, 1H).

131D. 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-(trifluorometil)tiazol



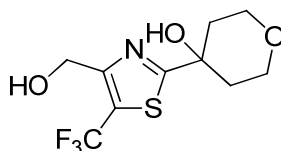
A una solución de (5-(trifluorometil)tiazol-4-il)metanol (0,200 g, 1,092 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente, se añadió imidazol (0,112 g, 1,638 mmol) y luego *tert*-butilclorodimetilsilano (0,206 g, 1,365 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y luego la reacción se inactivó con MeOH y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de columna (Isco, cartucho de 12 g), que se eluyó con un gradiente de acetato de etilo en hexanos (de 0 a 50 %) para dar el producto deseado como un aceite incoloro (0,145 g, 45 %). CL (Método A): 2,409 min. CLEM (APCI): calc. para C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>NOSSi [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 298,09, encontrado 298,2. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 0,11 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), 4,92 (s, 2H), 8,84 (s, 1H).

131E. 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-(trifluorometil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol



Una solución de 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-(trifluorometil)tiazol (0,145 g, 0,488 mmol) en THF seco (5 ml) se enfrió a -78 °C en nitrógeno antes de agregar gota a gota *n*-butil litio (1,5 M en hexanos, 0,390 ml, 0,585 mmol). La solución obtenida se agitó durante 15 min a -78 °C antes de que se añadiera lentamente una solución de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (0,054 ml, 0,585 mmol) en THF seco (1 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 °C durante 1 h y luego se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (1,5 ml). Luego se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó (salmuera), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para dar un aceite de color amarillo pálido. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía de columna (Isco, cartucho de 12 g) que se eluyó con un gradiente de EtOAc en hexanos (de 0 a 50 %) para dar el compuesto deseado como un aceite de color amarillo pálido (0,185 g, 95 %). CL (Método A): 2,415 min. CLEM (APCI): calc. para C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>SSi [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 398,14, encontrado 398,2. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 0,10 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), 1,61 (amplio s, 1H), 1,75-1,82 (m, 2H), 2,25-2,36 (m, 2H), 3,83-3,97 (m, 4H), 4,84 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H).

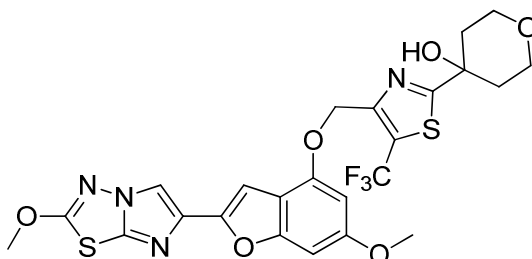
131F. 4-(4-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol



A una solución de 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-(trifluorometil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (0,185 g, 0,465 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente, se añadió TBAF (75 % de solución en agua, 0,252 ml, 0,698 mmol). Después de 30 min de agitación, se añadió otro equivalente de TBAF (75 % de solución en agua, 0,168 ml, 0,465 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h más. La mezcla resultante se inactivó con salmuera, y luego se añadió diclorometano. La capa orgánica aislada se lavó con salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía de columna (Isco, cartucho de 12 g) que se eluyó con un gradiente de acetato de etilo en hexanos (de 0 a 100 %) para dar el compuesto deseado como un

aceite incoloro (0,101 g, 77 %). CL (Método A): 1,504 min. CLEM (APCI): calc. para  $C_{10}H_{13}F_3NO_3S$   $[M+H]^+$   $m/z$  284,06, encontrado 284,0. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 1,65 (amplio s, 1H), 1,79 (dd,  $J=2,0, 14,0$  Hz, 2H), 2,28-2,38 (m, 2H), 2,71 (amplio s, 1H), 3,82-3,97 (m, 4H), 4,81 (d,  $J=1,2$  Hz, 2H).

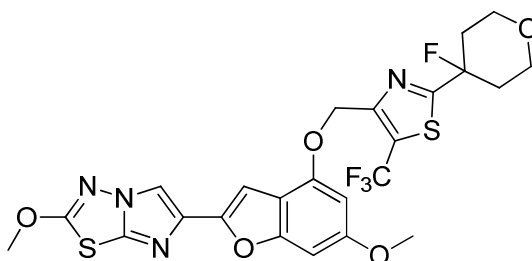
5 **Ejemplo 131.** 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-(trifluorometil) tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol



- 10 A una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,090 g, 0,284 mmol) y 4-(4-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (0,100 g, 0,355 mmol) en nitrógeno, se añadió THF seco (5 ml). A la suspensión resultante se añadió tri-n-butilfosfina (0,184 ml, 0,709 mmol), y luego se añadió gota a gota una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,181 g, 0,709 mmol) en THF seco (2,5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con  $NaHCO_3$  acuoso saturado, se secó en  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía de columna (Isco, cartucho de 24 g) que se eluyó con un gradiente de EtOAc en DCM (de 0 a 50 %) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,108 g, 65 %). CL (Método A): 2,689 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{24}H_{22}F_3N_4O_6S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  583,0933, encontrado 523,0967. RMN  $^1H$  ( $DMSO-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 1,70 (d,  $J=13,3$  Hz, 2H), 2,06-2,17 (m, 2H), 3,62-3,83 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 6,63 (d,  $J=9,0$  Hz, 2H), 6,86 (s, 2H), 8,38 (s, 1H).

**Ejemplo 132**

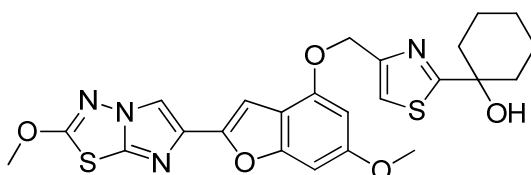
- 25 6-(4-((2-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)-5-(trifluorometil)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



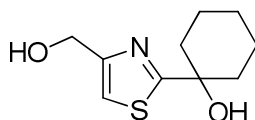
- 30 A una suspensión enfriada con hielo de 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-(trifluorometil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (0,052 g, 0,089 mmol) en diclorometano (10 ml), en nitrógeno, se añadió gota a gota DAST (0,029 ml, 0,223 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 min, luego se retiró el baño de enfriamiento, y la solución de color amarillo pálido resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a 0 °C, se inactivó mediante la adición gota a gota de  $NaHCO_3$  acuoso saturado (5 ml) y se agitó vigorosamente durante 15 min para garantizar la inactivación completa. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y luego la capa orgánica se separó, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía de columna (Isco, cartucho de 24 g) que se eluyó con un gradiente de EtOAc en DCM (de 0 a 50 %) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,045 g, 86 %). CL (Método A): 2,492 min. CLEM (IEN): calc. para  $C_{24}H_{21}F_4N_4O_5S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  585,0890, encontrado 585,0904. RMN  $^1H$  ( $DMSO-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 2,03-2,39 (m, 4H), 3,69 (td,  $J=2,0, 11,7$  Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,85-3,92 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 5,43 (s, 2H), 6,65 (d,  $J=1,6$  Hz, 1H), 6,87 (s, 2H), 8,38 (s, 1H).

**Ejemplo 133**

- 45 1-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexanol



133A: 1-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)ciclohexanol



5

Método general: Una solución de 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-tiazol (Ejemplo 37B, 0,195 g, 0,632 mmol) en THF seco (5 ml) se enfrió a -78 °C en nitrógeno antes de que se añadiera gota a gota *n*-butil litio (1,5 M en hexanos, 0,506 ml, 0,759 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 min, luego se añadió una solución de ciclohexanona (0,075 mg, 0,759 mmol) en THF seco (1 ml), y la agitación continuó a -78 °C durante 1 h. Luego la reacción se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (1,5 ml), se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó (salmuera), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para dar un aceite de color amarillo pálido. El 1-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)-oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexanol en bruto obtenido (0,185 g, 89 %) se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método A): 2,391 min. CLEM (APCI): calc. para C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>2</sub>SSi [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 328,18, encontrado 328,2.

15

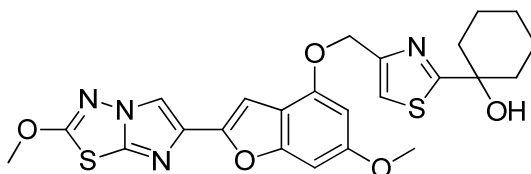
A una solución de 1-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexanol en bruto (0,185 g, 0,480 mmol) en THF (3m) a temperatura ambiente, se añadió TBAF (75 % de solución en agua, 0,260 ml, 0,720 mmol). Después de 30 min, se añadió otro equivalente de TBAF (75 % de solución en agua, 0,173 ml, 0,480 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 1 h más. Luego la mezcla de reacción se inactivó con salmuera, y se añadió DCM. La capa orgánica aislada se lavó con salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía de columna (Isco, cartucho de 12 g) que se eluyó con un gradiente de acetato de etilo en hexanos (de 0 a 100 %) para dar el compuesto deseado como un aceite incoloro (0,076 g, 74 %). CL (Método A): 1,319 min. CLEM (APCI): calc. para C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 214,09, encontrado 214,2. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 1,18-1,32 (m, 1H), 1,48-1,75 (m, 7H), 1,84 (td, *J*= 3,9, 12,9 Hz, 2H), 4,50 (dd, *J*= 0,8, 5,9 Hz, 2H), 5,22 (t, *J*= 5,9 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 7,21 (s, 1H).

20

25

### Ejemplo 133. 1-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiidiazol[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexanol

30



A una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiidiazol[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,090 g, 0,284 mmol) y 1-(4-(hidroximetil)-tiazol-2-il)ciclohexanol (0,076 g, 0,355 mmol) en nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió THF seco (5 ml). A la suspensión resultante, se añadió tri-*n*-butilfosfina (0,184 ml, 0,709 mmol), luego se añadió gota a gota una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,181 g, 0,709 mmol) en THF seco (2,5 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía de columna (Isco, cartucho de 24 g) que se eluyó con un gradiente de acetato de etilo en diclorometano (de 0 a 50 %) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,104 g, 72 %). CL (Método A): 2,339 min. CLEM (IEN): calc. para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 513,1266, encontrado 513,1256. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 1,20-1,36 (m, 1H), 1,48-1,79 (m, 7H), 1,88 (td, *J*= 3,5, 12,5 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,24 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 6,61 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 6,82-6,84 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).

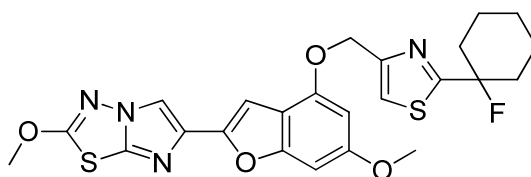
35

40

45

### Ejemplo 134

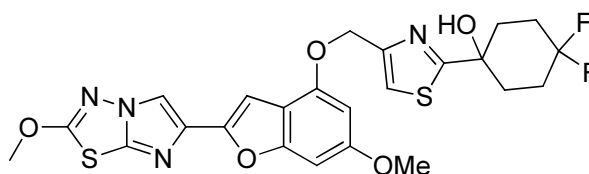
6-(4-((2-(1-fluorociclohexil)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiidiazol[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



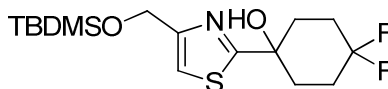
5 A una suspensión enfriada con hielo de 1-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexanol (0,050 g, 0,098 mmol) en diclorometano (10 ml), en nitrógeno, se añadió gota a gota DAST (0,032 ml, 0,244 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min, luego se retiró el baño de enfriamiento, y la solución de color amarillo pálido resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a 0 °C, se inactivó mediante la adición gota a gota de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (5 ml) y se agitó vigorosamente durante 15 min para garantizar la inactivación completa. La mezcla resultante siguió diluyendo con diclorometano y solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la capa orgánica se separó, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía de columna (Isco, cartucho de 24 g) que se eluyó con un gradiente de acetato de etilo en diclorometano (de 0 a 50 %) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,037 g, 74 %). CL (Método A): 2,524 min. CLEM (IEN): calc. para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z 515,1223, encontrado 515,1203. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 1,30-1,46 (m, 1H), 1,56-1,73 (m, 5H), 1,95-2,13 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 6,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,83-6,85 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).

### Ejemplo 135

20 4,4-difluoro-1-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexanol

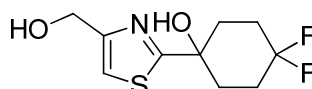


25 135A. 1-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-4,4-difluorociclohexanol



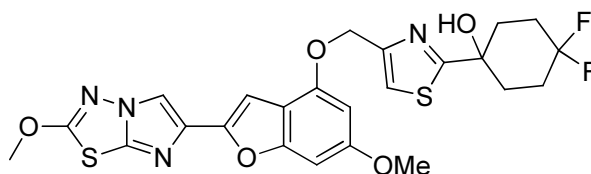
30 Una solución de 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (Ejemplo 37B, 0,500 g, 1,622 mmol) en THF seco (8 ml) se enfrió a -78 °C en N<sub>2</sub>, y luego se añadió gota a gota n-butil litio (1,45 M en hexanos, 0,714 ml, 1,784 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 35 min para obtener una solución de color pardo pálido. A esta mezcla se añadió lentamente una solución de 4,4-difluorociclohexanona (0,218 g, 1,622 mmol) en THF seco (2 ml), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h para obtener una solución de color pardo claro. La reacción luego se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (5 ml), se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla se dividió en EtOAc-agua. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó para obtener un aceite de color amarillo pálido. Este aceite se purificó mediante cromatografía flash usando DCM-EtOAc como eluyente para obtener 1-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-4,4-difluorociclohexanol (0,289 g, 49,0 %) como un sólido de color beis. CL (Método A): 2,354 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,32 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 2,21-1,99 (m, 6H), 1,86 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

40 135B. 4,4-difluoro-1-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)ciclohexanol



45 A una solución de 1-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-4,4-difluorociclohexanol (0,289 g, 0,795 mmol) en THF seco (10 ml), en N<sub>2</sub>, se añadió gota a gota trihidrofluoruro de trietilamina (0,647 ml, 3,97 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Luego la mezcla se diluyó con EtOAc, y la solución se lavó (NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar 4,4-difluoro-1-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)ciclohexanol (0,164 g, 83 %) como un sólido de color blanco. Este material se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL (Método A): 1,332 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,28 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,25 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,21 - 1,99 (m, 6H), 1,88 (m, 2H).

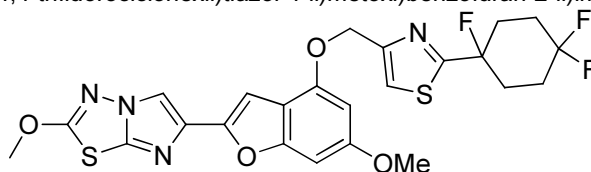
50

**Ejemplo 135. 4,4-difluoro-1-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil) tiazol-2-il)ciclohexanol**

5 A una suspensión de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,186 g, 0,586 mmol) y 4,4-difluoro-1-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)ciclohexanol (0,146 g, 0,586 mmol) en THF seco (8 ml), se añadió tri-n-butilfosfina (0,380 ml, 1,464 mmol) y luego se añadió gota a gota una solución de ADDP (0,369 g, 1,464 mmol) en THF (2 ml) durante 30 min mediante una bomba de jeringa. Después de agitar durante 30 min más, la mezcla de reacción se dividió en EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando DCM-EtOAc como eluyente para dar un sólido de color beis con un tinte amarillo. Este sólido se volvió a triturar con acetonitrilo, y el sólido resultante se filtró, se enjuagó con éter dietílico y se secó al vacío para dar el compuesto del título (0,250 g, 78 %) como un sólido de color beis. CL (Método A): 2,322 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 549,1078, encontrado 549,1101. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,62 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,29 (amplio s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,20–2,01 (m, 6H), 1,91 (m, 2H).

**Ejemplo 136**

20 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(1,4,4-trifluorociclohexil)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

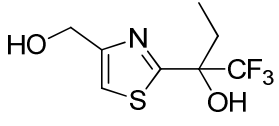
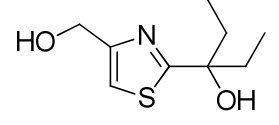
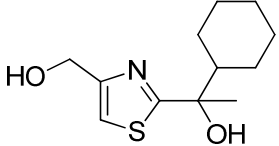
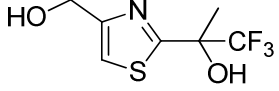
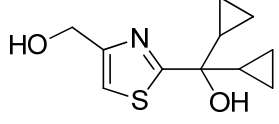
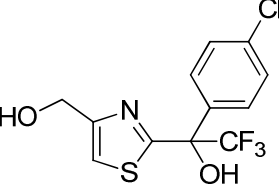
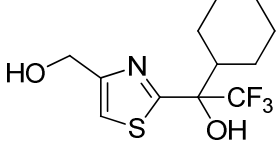


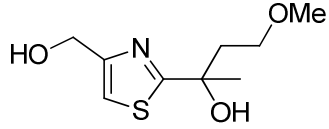
25 A una mezcla enfriada con hielo de 4,4-difluoro-1-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexanol (0,050 g, 0,091 mmol) en diclorometano (4 ml), en N<sub>2</sub>, se añadió gota a gota DAST (0,036 ml, 0,273 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h antes de inactivarla con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, después de lo cual la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en DCM para dar el compuesto del título (0,007 g, 0,013 mmol, 13,95 %) como un sólido de color blanco. CL (Método A): 2,322 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 551,1035, encontrado 551,1055. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,34–2,07 (m, 8H).

## 35 Preparación de alcoholes

Los siguientes alcoholes adicionales se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 133A.

Estructura	Fórmula	Calc [M+H] <sup>+</sup> <i>m/z</i>	CLEM encontrado [M+H] <sup>+</sup> <i>m/z</i>	Tiempo de retención de HPLC (Min) / Método	RMN
	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> S	290,046	290,047	1,661 / A	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ ppm: 4,59 (dd, <i>J</i> = 0,8, 5,5 Hz, 2H), 5,37 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 7,37–7,45 (m, 3H), 7,51–7,52 (m, 1H), 7,70–7,74 (m, 2H), 8,28 (s, 1H).

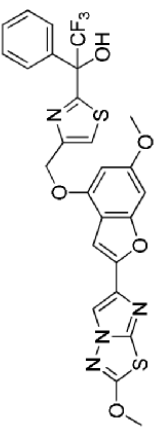
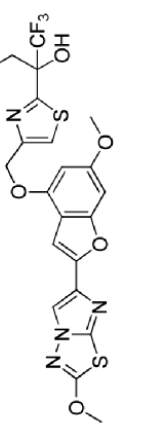
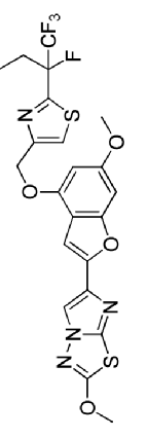
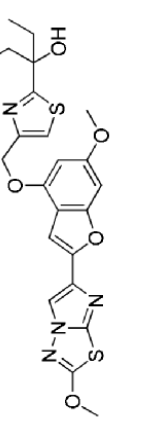
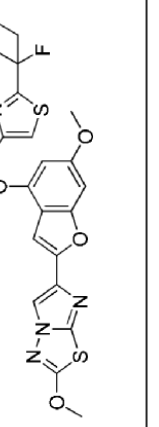
	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> S	242,046	242,047	1,254 / A	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ ppm: 0,74 (t, J= 7,4 Hz, 3H), 1,95-2,08 (m, 1H), 2,18-2,31 (m, 1H), 4,55 (d, J= 5,5 Hz, 2H), 5,32 (t, J= 5,9 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,46 (s, 1H).
	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> S	202,09	202,2	1,165 / A	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ ppm: 0,73 (t, J= 7,4 Hz, 6H), 1,67-1,90 (m, 4H), 4,51 (dd, J= 0,8, 5,5 Hz, 2H), 5,21 (t, J= 5,9 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 7,20-7,21 (m, 1H).
	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> S	242,12	242,2	1,702 / A	RMN <sup>1</sup> H (CD <sub>3</sub> OD, 400 MHz) δ ppm: 1,00-1,32 (m, 5H), 1,41-1,50 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,59-1,88 (m, 5H), 4,65 (s, 2H), 7,23 (s, 1H).
	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> S	228,030	228,030	1,134 / A	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ ppm: 1,73 (s, 3H), 4,55 (d, J= 5,1 Hz, 2H), 5,33 (t, J= 5,9 Hz, 1H), 7,47-7,49 (m, 1H), 7,52 (amplo s, 1H).
	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> S	226,090	226,090	1,389 / A	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ ppm: 0,18-0,27 (m, 2H), 0,33-0,51 (m, 6H), 1,28-1,39 (m, 2H), 4,52 (d, J= 3,5 Hz, 2H), 5,22 (amplo s, 2H), 7,21 (s, 1H).
	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> ClF <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> S	324,01	324,0	1,905 / A	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ ppm: 4,59 (d, J= 3,9 Hz, 2H), 5,34-5,42 (m, 1H), 7,48-7,55 (m, 3H), 7,75 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 8,45 (s, 1H).
	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> S	296,093	296,094	1,837 / A	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ ppm: 0,95-1,38 (m, 6H), 1,53-1,86 (m, 4H), 2,18-2,30 (m, 1H), 4,54 (d, J= 3,9 Hz, 2H), 5,33 (t, J= 4,7 Hz, 1H), 7,07 (amplo s, 1H), 7,42 (s, 1H).

	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> S	218,09	218,2	1,008 / A	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ ppm: 1,47 (s, 3H), 1,94-2,10 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,15-3,24 (m, 1H), 3,38-3,46 (m, 1H), 4,50 (dd, J= 0,8, 5,5 Hz, 2H), 5,23 (t, J= 5,9 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 7,22 (s, 1H).
---	--	--------	-------	-----------	--

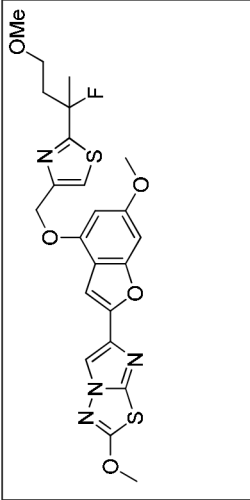
**Ejemplos 137 a 147**

5 Los siguientes ejemplos adicionales se prepararon, aislaron y caracterizaron usando los métodos descritos en los Ejemplos 133 y 134 anteriores.



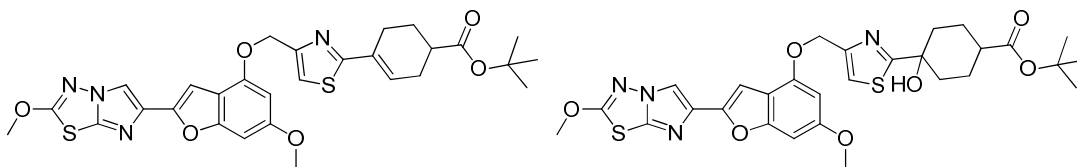
Ej.	Estructura	Fórmula	Calc [M+H] <sup>+</sup> m/z	CLEM encontrado [M+H] <sup>+</sup> m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min) / Método	RMN
137		C <sub>26</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	589,082	589,084	2,354 / A	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ ppm: 3,80 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 6,65 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 6,83-6,84 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,38-7,42 (m, 3H), 7,71- 7,76 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,39 (d, J= 10,2 Hz, 2H).
138		C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	541,082	541,080	2,258 / A	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ ppm: 0,75 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 1,99-2,10 (m, 1H), 2,24-2,34 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 6,61 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 6,82-6,84 (m, 1H), 6,97 (d, J= 0,8 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).
139		C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	543,078	543,079	2,472 / A	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ ppm: 0,86 (t, J= 7,4 Hz, 3H), 2,34-2,47 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 6,61 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 6,83-6,85 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).
140		C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	501,126	501,128	2,302 / A	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ ppm: 0,74 (t, J= 7,4 Hz, 6H), 1,71-1,92 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 5,49 (s, 1H), 6,60 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 6,81-6,83 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).
141		C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	503,122	503,122	2,492 / A	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ ppm: 0,81 (t, J= 7,4 Hz, 6H), 1,97-2,18 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 5,60 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 6,82-6,84 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).

142		$C_{26}H_{28}N_4O_5S_2$	541,157	541,157	2,423 / A	RMN $^1H$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ ppm: 0,82-1,20 (m, 4H), 1,43-1,83 (m, 7H), 1,47 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,26 (s, 2H), 5,71 (s, 1H), 6,60 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,80-6,82 (m, 1H), 6,96 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,36 (s, 1H).
143		$C_{21}H_{17}F_3N_4O_5S_2$	527,067	527,067	2,240 / A	RMN $^1H$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ ppm: 1,77 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 6,62 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,82-6,85 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,64 (amplio s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).
144		$C_{25}H_{24}N_4O_5S_2$	525,126	525,126	2,318 / A	RMN $^1H$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ ppm: 0,20-0,29 (m, 2H), 0,36-0,54 (m, 6H), 1,32-1,41 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,26 (s, 2H), 5,36 (s, 1H), 6,62 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,82-6,83 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,36 (s, 1H).
145		$C_{26}H_{18}ClF_3N_4O_5S_2$	623,043	623,044	2,462 / A	RMN $^1H$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ ppm: 3,80 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 6,65 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 6,83-6,84 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,77 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,56 (s, 1H).
146		$C_{26}H_{25}F_3N_4O_5S_2$	595,129	595,130	2,467 / A	RMN $^1H$ (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ ppm: 0,91-1,88 (m, 10H), 2,20-2,31 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 6,60 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,80-6,82 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,17 (amplio s, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,36 (s, 1H).

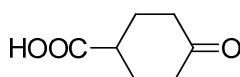
147		C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	517, 121	517, 123	2, 226 / A	<p>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 1,77 (d, J= 22,3 Hz, 3H), 2,22-2,44 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,29-3,36 (m, 1H), 3,39-3,47 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 6,61 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 6,82-6,85 (m, 1H), 6,98 (d, J= 0,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).</p>
-----	---	---	----------	----------	------------	---

## Ejemplos 148 y 149

5 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohex-3-encarboxilato de *terc*-butilo y 4-hidroxi-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexancarboxilato de *terc*-butilo, respectivamente.

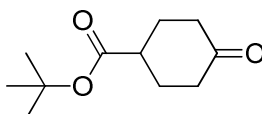


10 148A. Ácido 4-oxociclohexancarboxílico



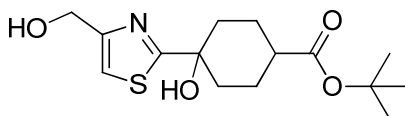
15 A una solución de 4-oxociclohexancarboxilato de etilo (5,00 g, 29,4 mmol) en una mezcla de metanol (30 ml) y THF (125 ml), se añadió una solución acuosa de NaOH (3 N, 29,4 ml, 88 mmol), y la mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla enfriada se concentró a presión reducida, el concentrado acuoso se acidificó (pH 1) con HCl 1 N, y la mezcla se extrajo con DCM (x3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (3,175 g, 76 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 1,70-1,86 (m, 2H), 2,03-2,14 (m, 2H), 2,18-2,30 (m, 2H), 2,32-2,46 (m, 2H), 2,66-2,77 (m, 1H), 12,32 (amplio s, 1H).

20 148B. 4-oxociclohexancarboxilato de *terc*-butilo



25 A una solución enfriada con hielo de ácido 4-oxociclohexancarboxílico (3,175 g, 22,34 mmol) en piridina (12 ml, 148 mmol) y *terc*-butanol (17 ml, 178 mmol), se añadió POCl<sub>3</sub> puro (3,0 ml, 32,2 mmol). Luego se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla en bruto se vertió en agua, y el producto se extrajo con EtOAc (3x). El extracto orgánico combinado se lavó con HCl 2 N (x2) y salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo en bruto obtenido se usó como tal sin purificación adicional (3,02 g, 68 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 1,41 (s, 9H), 1,70-1,85 (m, 2H), 2,01-2,13 (m, 2H), 2,18-2,29 (m, 2H), 2,32-2,45 (m, 2H), 2,63-2,75 (m, 1H).

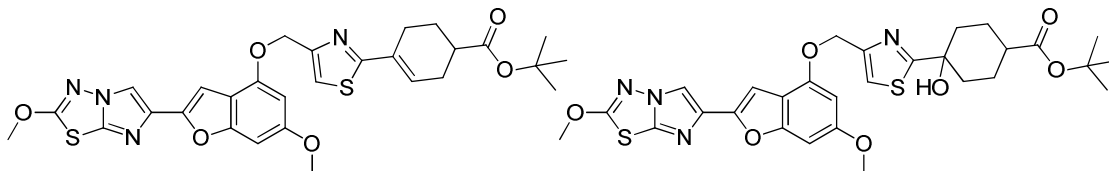
30 148C. 4-hidroxi-4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)ciclohexancarboxilato de *terc*-butilo



35 A una solución de 2-bromo-4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (Ejemplo 37B, 0,200 g, 0,649 mmol) en THF seco (5 ml), enfriada a -78 °C en nitrógeno, se añadió gota a gota *n*-butil litio (1,5 M en hexanos, 0,519 ml, 0,778 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 5 min antes de que se añadiera una solución previamente enfriada (-78 °C) de 4-oxociclohexancarboxilato de *terc*-butilo (0,129 g, 0,649 mmol) en THF seco (1 ml) mediante una cánula en la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1,5 h, y luego la reacción se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (3 ml). Luego se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó (salmuera), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto, 4-(4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-4-hidroxiciclohexancarboxilato de *terc*-butilo (0,177 g, 64 %), como un aceite de color amarillo pálido. Este material se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL (Método A): 2,447 min. CLEM (APCI): calc. para C<sub>21</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>4</sub>SSi [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 428,23, encontrado 428,2.

50 A una solución de 4-(4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-4-hidroxiciclohexancarboxilato de *terc*-butilo (0,277 g, 0,415 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente, se añadió TBAF (75 % de solución en agua, 0,299 ml, 0,829 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h, luego la reacción se inactivó con salmuera, y la mezcla resultante se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía de columna (Isco, cartucho de

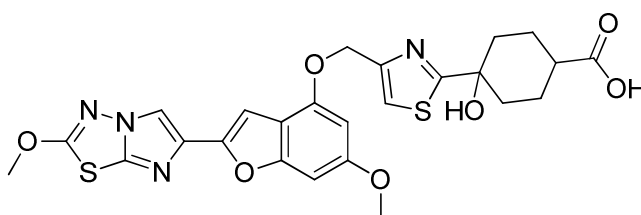
12 g) que se eluyó con un gradiente de acetato de etilo en diclorometano (de 0 a 100 %) para dar el compuesto deseado como un aceite viscoso incoloro que era una mezcla de isómeros *cis* y *trans* (0,073 g, 56 %). CL (Método A): 1,768, 1,789 min. CLEM (APCI): calc. para C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 314,14, encontrado 314,2. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 1,40 (s, 9H), 1,52-1,93 (m, 7H), 2,01-2,12 (m, 1H), 2,17-2,28 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 5,23 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H). Ejemplos 148 y 149. 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohex-3-encarboxilato de *tert*-butilo y 4-hidroxi-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexancarboxilato de *tert*-butilo, respectivamente.



A una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,070 g, 0,221 mmol) y 4-hidroxi-4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)ciclohexancarboxilato de *tert*-butilo (0,069 g, 0,221 mmol), se añadió THF seco (5 ml), y el recipiente se purgó con nitrógeno. A la suspensión resultante se añadió tri-*n*-butilfosfina (0,143 ml, 0,551 mmol), y luego se añadió gota a gota una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,141 g, 0,551 mmol) en THF seco (2,5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía flash (Isco, cartucho de 24 g) usando un gradiente de 0-100 % de EtOAc en DCM para obtener dos fracciones. La fracción 1 se obtuvo como un sólido que se volvió a triturar con MeOH para dar (después de la filtración, el lavado con MeOH y el secado al vacío) 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohex-3-encarboxilato de *tert*-butilo (0,011 g, 8 %) como un sólido de color blanco. CL (Método A): 2,567 min. HRMS (IEN) calc. para C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 595,168, encontrado 595,168. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 1,38 (s, 9H), 1,64 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,25-2,65 (m, 5H), 3,77 (s, 3H), 4,17 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 6,57 (d, *J* = 1,57 Hz, 1H), 6,61 (amplio s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,33 (s, 1H). La fracción 2 se volvió a purificar mediante HPLC preparativa (Método A) para dar 4-hidroxi-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexancarboxilato de *tert*-butilo como un sólido de color blanco que era una mezcla de isómeros *cis* y *trans* (0,010 g, 7 %). CL (Método A): 2,320 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 613,1791, encontrado 613,1789. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 1,39 (s, 4,5H), 1,41 (s, 4,5H), 1,61-1,98 (m, 7H), 2,04-2,16 (m, 1H), 2,21-2,31 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,21 (s, 3H), 5,24 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,87 (amplio s, 1H), 6,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 0,5H), 6,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 0,5H), 6,81-6,84 (m, 1H), 6,97 (d, *J* = 0,8 Hz, 0,5H), 6,98 (d, *J* = 0,8 Hz, 0,5H), 7,65 (s, 0,5H), 7,68 (s, 0,5H), 8,36 (s, 0,5H), 8,37 (s, 0,5H).

### Ejemplo 150

Ácido 4-hidroxi-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexancarboxílico

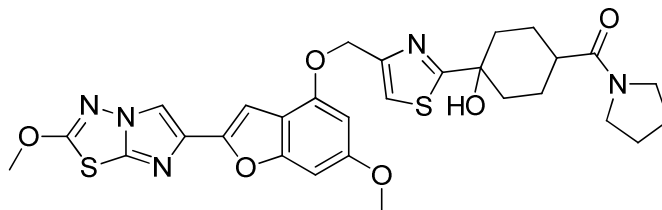


A una solución de 4-hidroxi-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexancarboxilato de *tert*-butilo (0,486 g, 0,587 mmol) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente, se añadió TFA (2,261 ml, 29,3 mmol), y la mezcla se agitó durante 1,5 h. La mezcla resultante se diluyó con tolueno, y los volátiles luego se retiraron a presión reducida. El aceite de color naranja obtenido se coevaporó con metanol (x2) para dar el compuesto en bruto del título (0,297 g, 91 %) como un sólido naranja que era una mezcla de isómeros *cis* y *trans*. Este material se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL (Método A): 2,110, 2,142 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 557,1165, encontrado 557,1169. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 1,60-2,15 (m, 8H), 2,24-2,35 (m, 1H), 2,21-2,31 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,21 (s, 3H), 5,24 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,90 (s, 0,5H), 5,92 (s, 0,5H), 6,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 0,5H), 6,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 0,5H), 6,82-6,85 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 0,4 Hz, 0,5H), 7,00 (d, *J* = 0,8 Hz, 0,5H), 7,66 (s, 0,5H), 7,67 (s, 0,5H), 8,38 (s, 1H).

**Ejemplo 151**

(4-hidroxi-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexil)pirrolidin-1-il)metanona

5

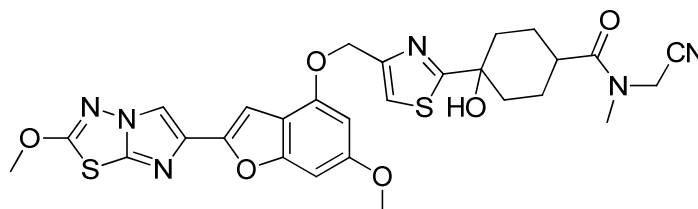


A una solución de ácido 4-hidroxi-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexancarboxílico (0,025 g, 0,045 mmol) y pirrolidina (3,71  $\mu$ l, 0,045 mmol) en DMF (1 ml), se añadió DIEA (0,039 ml, 0,225 mmol) y luego HATU (0,0214 g, 0,056 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (Método A) para dar dos fracciones. La fracción 1 se identificó como el isómero A del compuesto del título (0,008 g, 25 %). CL (Método A): 2,236 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z 610,1794, encontrado 610,1777. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  ppm: 1,60-1,91 (m, 11), 2,28-2,36 (m, 2H), 3,24 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,19 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 5,80 (amplio s, 1H), 6,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,81-6,84 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,38 (s, 1H). La fracción 2 se volvió a purificar mediante HPLC preparativa (Método A) para obtener el isómero B puro del compuesto del título (0,004 g, 14 %). CL (Método A): 2,301 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z 610,1794, encontrado 610,1791. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  ppm: 1,51-1,60 (m, 2H), 1,70-2,04 (m, 11H), 3,27 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 5,90 (s, 1H), 6,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,82-6,84 (m, 1H), 6,97 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).

**Ejemplo 152**

25

N-(cianometil)-4-hidroxi-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N-metilciclohexancarboxamida



30

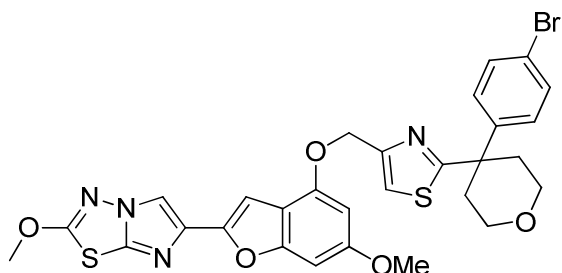
El compuesto del título se preparó de ácido 4-hidroxi-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexancarboxílico y 2-(metilamino)acetonitrilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 151 anterior. La mezcla del producto en bruto se separó en sus dos isómeros usando HPLC preparativa (Método A). Isómero A. CL (Método A): 2,143 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z 609,1590, encontrado 609,1581. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  ppm: 1,61-1,88 (m, 7H), 2,27-2,34 (m, 1H), 2,78-2,89 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 5,88 (amplio s, 1H), 6,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,81-6,85 (m, 1H), 7,00 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,37 (s, 1H). Isómero B. CL (Método A): 2,177 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z 609,1590, encontrado 609,1580. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  ppm: 1,49-1,62 (m, 2H), 1,74-1,90 (m, 4H), 1,96-2,10 (m, 2H), 2,72-2,85 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 5,94 (amplio s, 1H), 6,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,82-6,85 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).

40

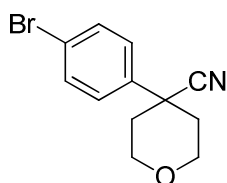
**Ejemplo 153**

45

6-(4-((2-(4-(4-bromofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



153A. 4-(4-bromofenil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo



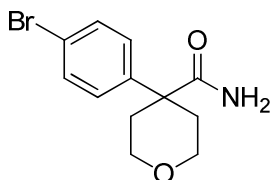
5

Una solución de 2-(4-bromofenil)acetonitrilo (1,00 g, 5,10 mmol) en THF seco (5,85 ml) se trató con hidróxido de sodio 17 M (9,00 ml, 153 mmol), sulfato ácido de tetrabutilamonio (0,173 g, 0,510 mmol) y 1-cloro-2-(2-cloroetoxi)etano (0,628 ml, 5,36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h, luego la mezcla enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N, agua y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase orgánica se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta secarse. Luego el residuo se purificó mediante cromatografía flash usando un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en hexanos para dar 4-(4-bromofenil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo (1,11 g, 82 %) como un aceite de color amarillo claro. CL (Método F): 2,080 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,66 (ddd, *J* = 2,0, 2,7, 8,6 Hz, 2H), 7,52 (ddd, *J* = 2,0, 2,7, 8,6 Hz), 4,01 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,12 – 1,99 (m, 4H).

10

15

153B. 4-(4-bromofenil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida

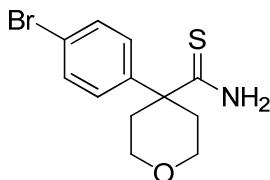


20

Se agitó 4-(4-bromofenil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo (1,09 g, 4,10 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (3 ml) a temperatura ambiente durante 40 h. Luego la mezcla se vertió en hielo, la suspensión resultante se filtró, y la torta de filtro se lavó intensamente con agua hasta que el pH del lavado fue neutro. El sólido de color blanco resultante se enjuagó con hexanos y luego se secó a presión reducida para obtener 4-(4-bromofenil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (1,065 g, 92 %). CL (Método F): 1,835 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,53 (dt, *J* = 2,5, 9,0 Hz, 2H), 7,32 (dt, *J* = 2,5, 9,0 Hz, 2H), 7,23 (amplio s, 1H), 7,06 (amplio s, 1H), 3,73 (dt, *J* = 3,7, 11,7 Hz, 2H), 3,46 (dt, *J* = 2,0, 11,7 Hz, 2H), 2,40 (d, *J* = 13,3 Hz, 2H), 1,77 (m, 2H).

25

153C. 4-(4-bromofenil)tetrahydro-2H-piran-4-carbotioamida



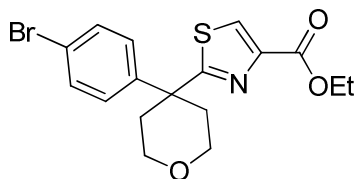
30

A una solución en agitación de 4-(4-bromofenil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (1,00 g, 3,52 mmol) en THF (12 ml), se añadió reactivo de Lawesson (0,712 g, 1,760 mmol) de una vez, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h. Luego la mezcla de reacción enfriada se concentró prácticamente hasta secarse y se dividió en EtOAc-NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash usando hexanos-EtOAc como eluyente para dar 4-(4-bromofenil)tetrahydro-2H-piran-4-carbotioamida como un sólido de color blanco (0,771 g, 73,0 %). CL (Método F): 1,993 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 9,70 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,54 (ddd, *J* = 2,0, 2,7, 8,6 Hz, 2H), 7,40 ((ddd, *J* = 2,0, 2,7, 8,6 Hz, 2H), 3,59 (m, 4H), 2,60 (m, 2H), 2,07 (m, 2H).

35

40

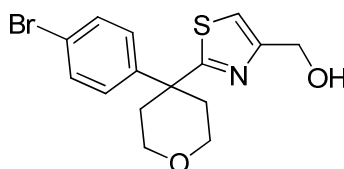
153D. 2-(4-(4-bromofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-carboxilato de etilo



5 A una mezcla de 4-(4-bromofenil)tetrahidro-2H-piran-4-carbotioamida (0,725 g, 2,415 mmol) en isopropanol (10 ml), se añadió bromopiruvato de etilo (0,365 ml, 2,90 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,75 h. La mezcla enfriada se dividió en EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en hexanos para dar 2-(4-(4-bromofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (0,288 g, 30,1 %) como un aceite transparente e incoloro. CL (Método F): 2,320 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,46 (s, 1H), 7,55 (dt, J = 2,4, 9,0 Hz, 2H), 7,38 (dt, J = 2,4, 9,0 Hz, 2H), 4,29 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

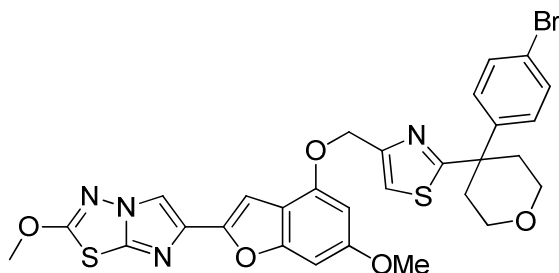
153E. (2-(4-(4-bromofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol

15



20 A una solución enfriada con hielo de 2-(4-(4-bromofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (0,288 g, 0,727 mmol) en THF (3,6 ml), se añadió LiBH<sub>4</sub> (0,0314 g, 1,441 mmol) de una vez y luego MeOH (0,058 ml, 1,441 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 min y luego a temperatura ambiente durante 16 h. Luego la mezcla se volvió a enfriar a 0 °C y se inactivó cuidadosamente mediante la adición gota a gota de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, después de lo cual la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash usando un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en hexanos para dar (2-(4-(4-bromofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol (0,226 g, 89 %) como un sólido de color blanco. CL (Método F): 2,111 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,52 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 5,28 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 1,2, 5,9 Hz, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,69 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,29 (m, 2H).

30 **Ejemplo 153.** 6-(4-((2-(4-(4-bromofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



35 A un matraz secado al fuego que contenía 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,035 g, 0,110 mmol) y (2-(4-(4-bromofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol (0,039 g, 0,110 mmol), se añadió THF seco (4 ml) y luego tri-n-butilfosfina (0,072 ml, 0,276 mmol). A la suspensión resultante, se añadió gota a gota una solución de ADDP (0,070 g, 0,276 mmol) en THF (1 ml) durante 30 min mediante una bomba de jeringa. Después de agitar durante 1,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y luego se lavó con HCl 1 N, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó, y el material en bruto se trituró con DMSO, se filtró, se enjuagó con acetonitrilo y se secó al vacío para dar el compuesto del título (0,035 g, 48,6 %) como un sólido de color beis. CL (Método F): 2,732 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z 653,0528, encontrado 653,0530. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,36 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,74 – 3,70 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,35 – 2,28 (m, 2H).

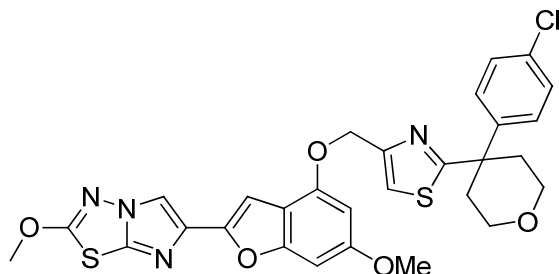
45



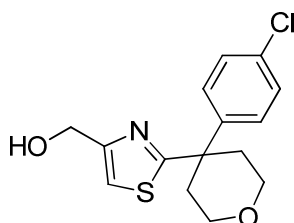
**Ejemplo 154**

6-(4-((2-(4-(4-clorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

5



154A. (2-(4-(4-clorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol

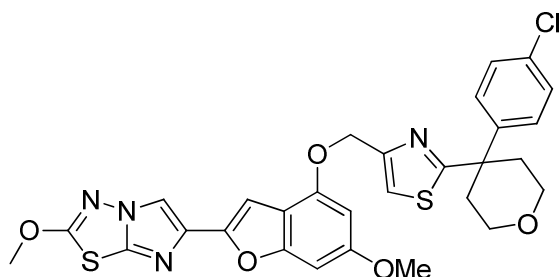


10

El alcohol se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 153. CL (Método F): 2,076 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,40 (m, 4H), 7,34 (m, 1H), 5,28 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,53 (dd, *J* = 1,2, 5,9 Hz, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,30 (m, 2H).

15

**Ejemplo 154.** 6-(4-((2-(4-(4-clorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



20

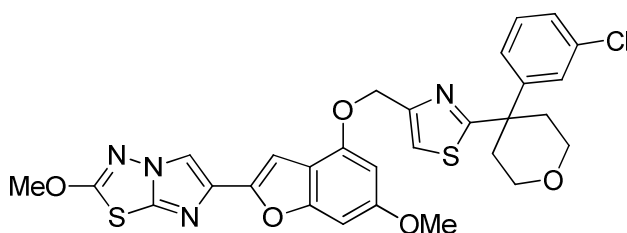
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 153 y se aisló como un sólido. CL (Método F): 2,728 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 609,1028, encontrado 609,1077. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,41 (m, 4H), 6,98 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,75 – 3,70 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,32 (m, 2H).

25

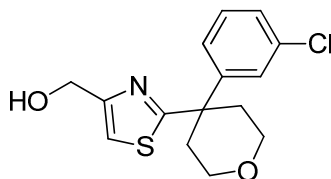
**Ejemplo 155**

6-(4-((2-(4-(3-clorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

30

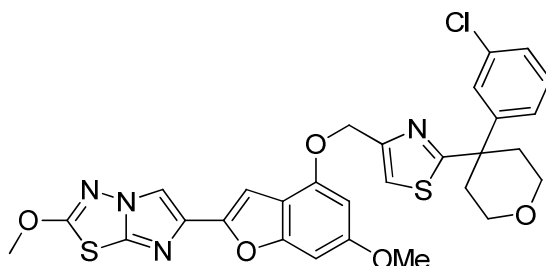


155A. (2-(4-(3-clorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol



5 El alcohol se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 153. CL (Método F): 2,057 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,40–7,35 (m, 4H), 7,32–7,29 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,71 (t, *J* = 4,3 Hz, 1H), 3,56 (dd, *J* = 2,3, 9,4 Hz, 1H), 3,53 (dd, *J* = 2,3, 9,4 Hz, 1H), 2,56 (dd, *J* = 2,0, 11,7 Hz, 2H), 2,33 (dd, *J* = 3,9, 9,4 Hz, 1H), 2,29 (m, 1H).

10 **Ejemplo 155.** 6-(4-((2-(4-(3-clorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



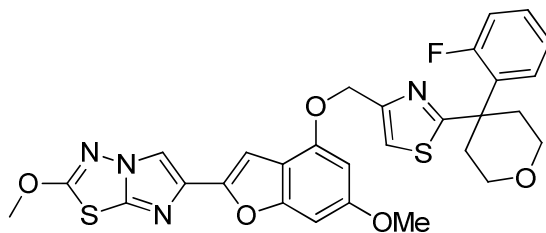
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 153 y se aisló como un sólido. CL (Método F): 2,679 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 609,1033, encontrado 609,1042. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,36 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (dt, *J* = 4,3, 12,1 Hz, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,37 – 2,30 (m, 2H).

20

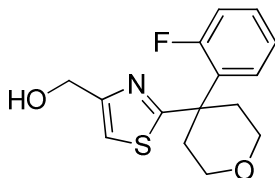
**Ejemplo 156**

6-(4-((2-(4-(2-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

25



156A. (2-(4-(2-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol

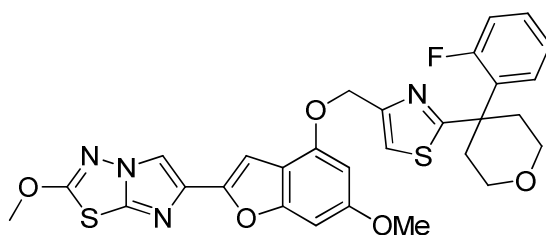


30

El alcohol se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 153. CL (Método F): 1,948 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,48 (dt, *J* = 2,0, 8,2 Hz, 1H), 7,38–7,33 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,23 (dt, *J* = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,13 (ddd, *J* = 1,2, 8,2, 12,9 Hz, 1H), 5,27 (amplio s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,73–3,62 (m, 4H), 2,44 (m, 4H).

35

**Ejemplo 156.** 6-(4-((2-(4-(2-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

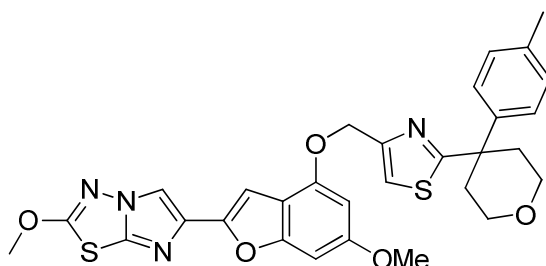


5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 153 y se aisló como un sólido. CL (Método F): 2,633 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{29}H_{26}FN_4O_5S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  593,1329, encontrado 593,1356. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,37 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,51 (dt,  $J = 1,6, 8,2$  Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,25 (dt,  $J = 1,2, 7,4$  Hz, 1H), 7,15 (ddd,  $J = 1,2, 8,2, 12,9$  Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,83 (dd,  $J = 0,8, 2,0$  Hz, 1H), 6,61 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,74 – 3,63 (m, 4H), 2,58 – 2,42 (m, 4H).

### Ejemplo 157

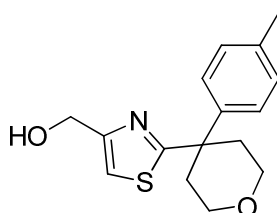
10

2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(4-(p-tolil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



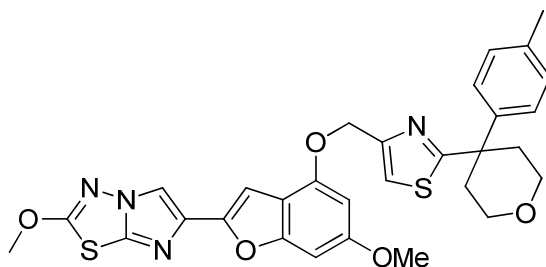
15

157A. (2-(4-(p-tolil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol



20 El alcohol se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 153. CL (Método F): 2,043 min. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,29 (t,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,14 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 5,26 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 4,53 (d,  $J = 4,3$  Hz, 2H), 3,72 – 3,66 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,55 (dd,  $J = 2,7, 9,0$  Hz, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

25 **Ejemplo 157. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(4-(p-tolil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo [2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

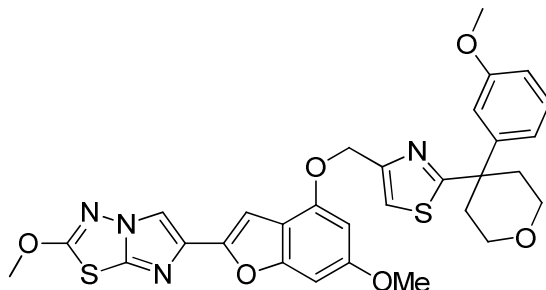


30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 153 y se aisló como un sólido. CL (Método F): 2,662 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{30}H_{29}N_4O_5S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  589,1579, encontrado 589,1593. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,37 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,29 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,14 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,83 (dd,  $J = 0,8, 1,6$  Hz, 1H), 6,26 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

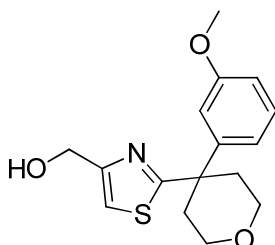
**Ejemplo 158**

2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(4-(3-metoxifenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

5



158A. (2-(4-(3-metoxifenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol

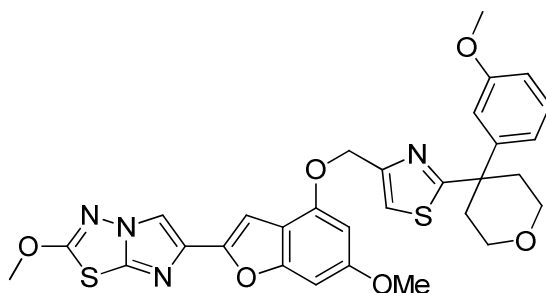


10

El alcohol se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 153. CL (Método F): 1,953 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,32 (s, 1H), 7,26 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,80 (dd, *J* = 2,3, 8,0 Hz, 1H), 5,28 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,29 (ddd, *J* = 3,5, 9,2, 13,3 Hz, 2H).

15

**Ejemplo 158. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(4-(3-metoxifenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**



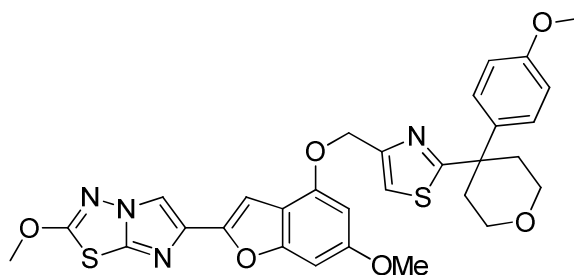
20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 153 y se aisló como un sólido. CL (Método F): 2,675 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 605,1529, encontrado 605,1544. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 836 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,25 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,62 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,32 (m, 2H).

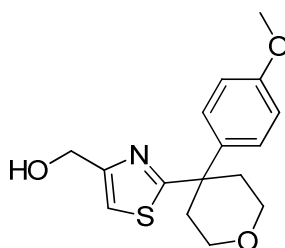
25

**Ejemplo 159**

30 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(4-(4-metoxifenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



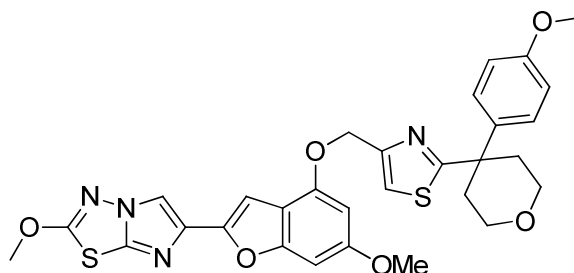
159A. (2-(4-(4-metoxifenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol



5

El alcohol se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 153. CLEM (APCI): calc. para  $C_{16}H_{20}NO_3S$   $[M+H]^+$   $m/z$  306,12, encontrado 306,20.

10 **Ejemplo 159.** 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(4-(4-metoxifenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



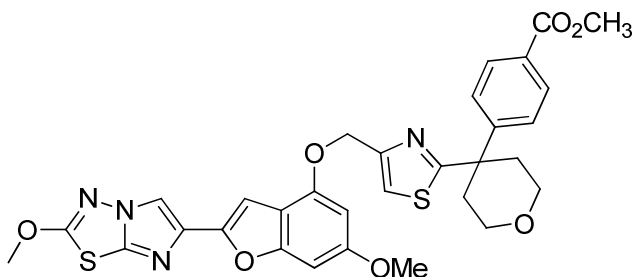
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 153 y se aisló como un sólido. CL (Método F): 2,440 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{30}H_{29}N_4O_6S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  605,1529, encontrado 605,1557. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,36 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,32 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,88 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,62 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,30 (m, 2H).

20

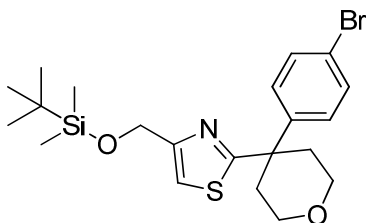
**Ejemplo 160**

4-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)benzoato de metilo

25

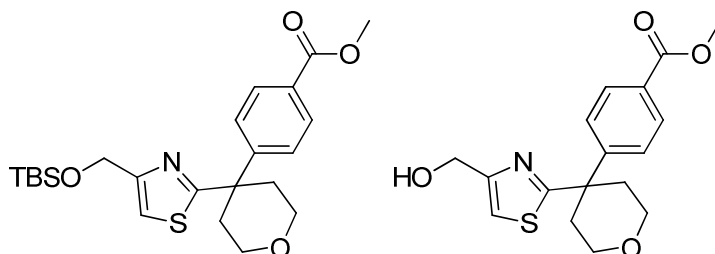


160A. 2-(4-(4-bromofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(((terc-butildimetilsilil)-oxi)metil)tiazol



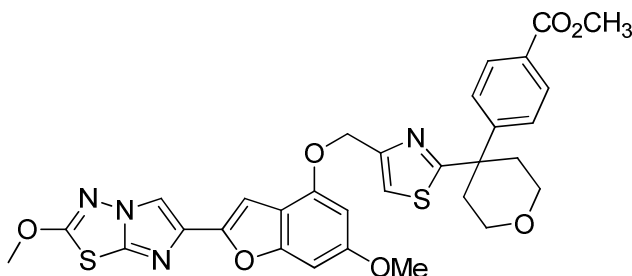
5 A una solución en agitación de 2-(4-(4-bromofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol (Ejemplo 153E, 0,163 g, 0,460 mmol) e imidazol (0,047 g, 0,690 mmol) en DCM (7,5 ml) a temperatura ambiente, se añadió *tert*-butilclorodimetilsilano (0,087 g, 0,575 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, luego se inactivó con MeOH y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna usando hexanos-EtOAc como eluyente para dar 2-(4-(4-bromofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (0,214 g, 99 %) como un aceite transparente e incoloro. CL (Método A): 2,683 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

10 160B. 4-(4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)benzoato de metilo y 4-(4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)benzoato de metilo



15 A una mezcla de Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,002 g, 9,14 μmol) y Xantphos (0,0106 g, 0,018 mmol), se añadió una solución de 2-(4-(4-bromofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (0,214 g, 0,457 mmol) en Et<sub>3</sub>N (2 ml, 14,35 mmol), después de lo cual se añadió MeOH (0,185 ml, 4,57 mmol). La mezcla de reacción se colocó en alto vacío y luego se volvió a llenar con CO (g) (usando un globo relleno con CO). El recipiente se cerró herméticamente y luego se calentó con agitación a 70 °C (temperatura del baño de aceite) durante 24 h. La mezcla enfriada se filtró a través de Celite, y la torta de filtro se lavó con MeOH adicional. El filtrado se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash usando hexanos-EtOAc como eluyente para dar 4-(4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)benzoato de metilo (0,052 g, 25,4 %) como un aceite transparente e incoloro. CL (Método A): 2,552 min. CLEM (APCI): calc. para C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>4</sub>SSi [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 448,20, encontrado 448,20. La elución adicional dio 4-(4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)benzoato de metilo (0,029 g, 19,04 %) como un sólido de color blanco. CL (Método A): 1,769 min. CLEM (APCI): calc. para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 334,11, encontrado 334,20.

20 25 30 Ejemplo 160. 4-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiidiazol[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)benzoato de metilo



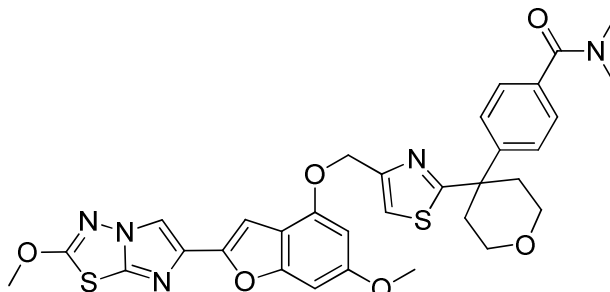
35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 153 y se aisló como un sólido. CL (Método A): 2,588 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 633,1478, encontrado 633,1493. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,36 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,61 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (dt, *J* = 3,9, 12,1 Hz, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,36 (m, 2H).

40

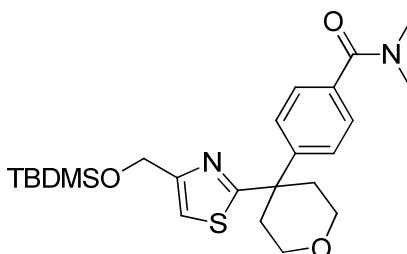
## Ejemplo 161

4-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-N,N-dimetilbenzamida

5



161A. 4-(4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-N,N-dimetilbenzamida



10

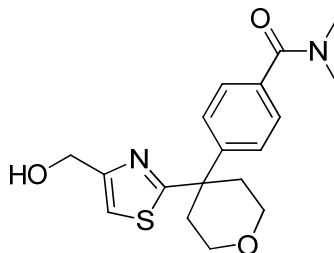
A una solución en agitación de 4-(4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)benzoato de metilo (Ejemplo 160B, 0,863 g, 1,928 mmol) en MeOH (10 ml), se añadió hidróxido de sodio 1 N (2,121 ml, 2,121 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego a 55 °C durante 1 h. La mezcla enfriada se neutralizó (pH 7) con HCl 1 N, y la agitación continuó durante 10 min. La suspensión resultante se filtró, y el residuo se lavó con agua y se secó al vacío para dar ácido 4-(4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)benzoico (0,305 g, 0,703 mmol, 36,5 %) como un sólido de color blanco. CL (Método A): 2,418 min. CLEM (APCI): calc. para C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>4</sub>SSi [M+H]<sup>+</sup> m/z 434,18, encontrado 434,20.

15

A una solución en agitación de ácido 4-(4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)benzoico (0,100 g, 0,231 mmol) en DMF (3 ml), se añadieron dimetilamina (0,115 ml, 0,231 mmol), DIEA (0,201 ml, 1,153 mmol) y HATU (0,088 g, 0,231 mmol). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se dividió en EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando DCM-EtOAc como eluyente para dar 4-(4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-N,N-dimetilbenzamida (0,088 g, 83 %) como un sólido de color blanco. CL (Método A): 2,343 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,43 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 4,73 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 4,34 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 2,95 (amplio s, 2H), 2,88 (amplio s, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

25

30 161B. 4-(4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-N,N-dimetilbenzamida



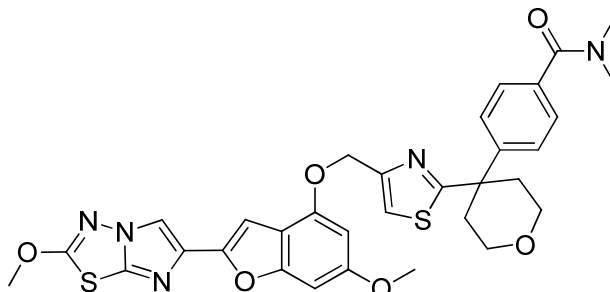
35

A una solución en agitación de 4-(4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-N,N-dimetilbenzamida (0,088 g, 0,191 mmol) en THF (1 ml), se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (0,156 ml, 0,955 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla resultante se dividió en EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando DCM-EtOAc como eluyente para dar 4-(4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-N,N-dimetilbenzamida (0,044 g, 66,5 %) como un aceite transparente

e incoloro. CL (Método A): 1,492 min. CLEM (APCI): calc. para  $C_{18}H_{23}N_2O_3S$   $[M+H]^+$   $m/z$  347,14, encontrado 347,20.

**Ejemplo 161.** 4-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-N,N-dimetilbenzamida

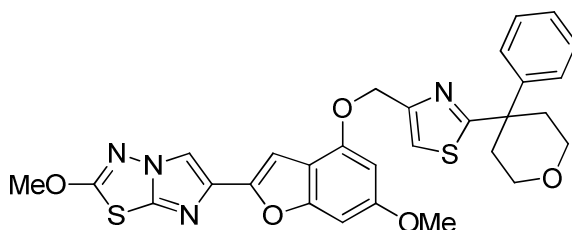
5



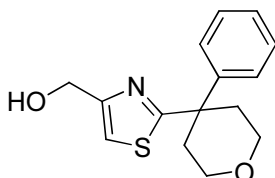
A una suspensión de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,040 g, 0,127 mmol) y 4-(4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-N,N-dimetilbenzamida (0,044 g, 0,127 mmol) en THF seco (8 ml), se añadió tri-n-butilfosfina (0,082 ml, 0,318 mmol), y luego se añadió gota a gota una solución de ADDP (0,080 g, 0,318 mmol) en THF (2 ml) durante 30 min mediante una bomba de jeringa. Después de agitar durante 30 min más, la mezcla de reacción se dividió en EtOAc y  $NaHCO_3$  acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash usando de 0 a 10 % de MeOH: $NH_4OH$  (9:1) en DCM como eluyente para dar el producto levemente impuro. El material obtenido se volvió a triturar con MeCN, y la suspensión resultante se filtró, se lavó con un volumen mínimo de MeCN y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,040 g, 48,8 %) como un sólido de color blanco. CL (Método A): 2,297 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{32}H_{32}N_5O_6S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  646,1794 encontrado, 646,1870. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,36 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,40 (dd,  $J = 8,4, 38,5$  Hz, 4H), 6,97 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 6,83 (dd,  $J = 0,8, 1,6$  Hz, 1H), 6,62 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,95 (amplio s, 3H), 2,87 (amplio s, 3H), 2,61 (m, 2H), 2,35 (m, 2H).

### Ejemplo 162

25 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(4-feniltetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



30 162A. (2-(4-feniltetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol

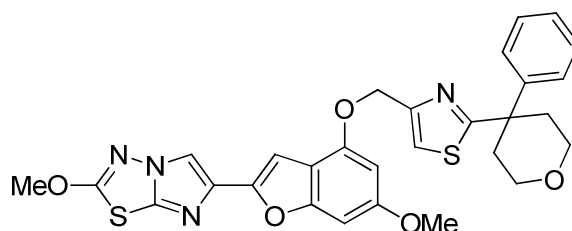


El alcohol se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 153. CL (Método F): 1,936 min. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,39 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,22 (m, 1H), 5,27 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 4,54 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,58 (dd,  $J = 2,3, 9,4$  Hz, 1H), 3,55 (dd,  $J = 2,3, 9,4$  Hz, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,30 (dd,  $J = 3,9, 9,4$  Hz, 1H).

**Ejemplo 162.** 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(4-feniltetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

40

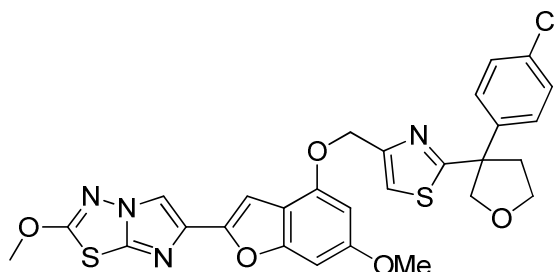




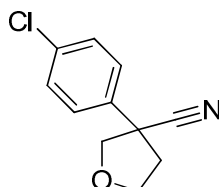
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 153 y se aisló como un sólido. CL (Método F): 2,651 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{29}H_{27}N_4O_5S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  575,1423, encontrado 575,1442. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,36 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 6,98 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 6,83 (dd,  $J = 0,8, 1,6$  Hz, 1H), 6,63 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (dt,  $J = 4,3, 11,3$  Hz, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,34 (m, 2H).

### 10 Ejemplo 163

6-(4-((2-(3-(4-clorofenil)tetrahydrofuran-3-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

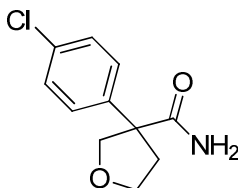


15 163A. 3-(4-clorofenil)tetrahydrofuran-3-carbonitrilo



20 A una suspensión en agitación de NaH (60 % en aceite, 0,792 g, 19,79 mmol) (Nota: previamente se lavó dos veces con hexanos y se secó al vacío) en NMP (17 ml) enfriada a  $-20$  °C, se añadió gota a gota una mezcla de 2-(4-clorofenil)acetonitrilo (1,00 g, 6,60 mmol) y 1-cloro-2-(clorometoxi)etano (0,851 g, 6,60 mmol) en éter dietílico (4 ml). Luego la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se inactivó lentamente con agua helada, y la mezcla resultante se extrajo con éter (x3). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó ( $MgSO_4$ ), se concentró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando hexanos-EtOAc como eluyente para dar 3-(4-clorofenil)tetrahydrofuran-3-carbonitrilo (0,621 g, 45,3 %) como un aceite de color naranja. CL (Método F): 1,970 min. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,54 (m, 4H), 4,39 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 4,06 (dd,  $J = 5,7, 8,2$  Hz, 2H), 3,84 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,48 (m, 1H).

30 163B. 3-(4-clorofenil)tetrahydrofuran-3-carboxamida

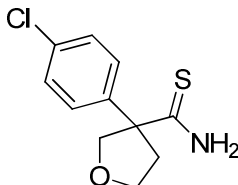


35 Una solución de 3-(4-clorofenil)tetrahydrofuran-3-carbonitrilo (0,615 g, 2,96 mmol) en  $H_2SO_4$  concentrado (4 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con hielo picado, y la mezcla se agitó durante 1 h. La suspensión resultante se filtró, y la torta de filtro se lavó con agua, luego con éter dietílico y finalmente se secó a presión reducida para dar 3-(4-clorofenil)-tetrahydrofuran-3-carboxamida (0,466 g, 69,7 %) como un sólido de color beis. CL (Método F): 1,699 min. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm:

7,40 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,30 (amplio s, 1H), 7,07 (amplio s, 1H), 4,45 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,75 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 3,72 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 2,82 (ddd,  $J = 5,1, 7,4, 12,5$  Hz, 1H), 2,10 (m, 1H).

163C. 3-(4-clorofenil)tetrahidrofuran-3-carbotioamida

5

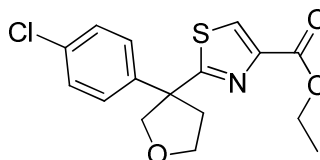


A una solución en agitación de 3-(4-clorofenil)tetrahidrofuran-3-carboxamida (0,450 g, 1,994 mmol) en THF (15 ml), se añadió 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano (0,403 g, 0,997 mmol) de una vez, y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Luego la mezcla resultante se concentró hasta prácticamente secarse, y el concentrado se dividió en EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando hexanos-EtOAc como eluyente para obtener 3-(4-clorofenil)-tetrahidrofuran-3-carbotioamida (0,356 g, 73,9 %) como un sólido de color blanco. CL (Método F): 1,864 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 9,71 (amplio s, 1H), 9,00 (amplio s, 1H), 7,43 (m, 4H), 4,43 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 3,99 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 3,84 – 3,71 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,33 (m, 1H).

10

15

163D. 2-(3-(4-clorofenil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-carboxilato de etilo



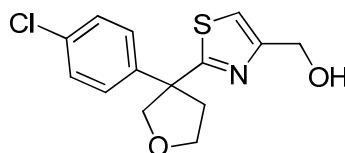
20

A una mezcla de 3-(4-clorofenil)tetrahidrofuran-3-carbotioamida (0,345 g, 1,427 mmol) en i-PrOH (10 ml), se añadió bromopiruvato de etilo (0,215 ml, 1,713 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla enfriada se dividió en EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en hexanos para dar 2-(3-(4-clorofenil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (0,200 g, 41,5 %) como un aceite de color amarillo transparente. CL (Método F): 2,248 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,45 (s, 1H), 7,41 (m, 4H), 4,58 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 4,29 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 4,11 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 3,97 – 3,86 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 1,29 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

25

30

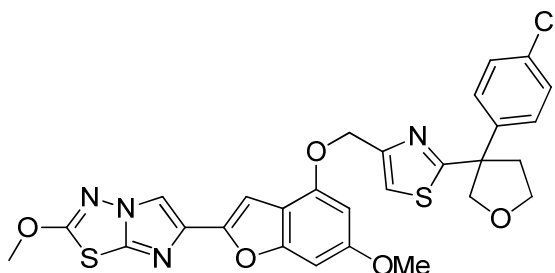
163E. (2-(3-(4-clorofenil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metanol



35

A una solución enfriada con hielo de 2-(3-(4-clorofenil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (0,200 g, 0,592 mmol) en THF (3 ml), se añadió LiBH<sub>4</sub> (0,026 g, 1,184 mmol) de una vez y luego MeOH (0,048 ml, 1,184 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 min y luego a temperatura ambiente durante 4 h. Luego la mezcla se volvió a enfriar a 0 °C, se inactivó mediante la adición gota a gota de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y luego se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna usando un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en hexanos para dar (2-(3-(4-clorofenil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metanol (0,146 g, 83 %) como un aceite transparente e incoloro. CL (Método F): 1,990 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,39 (m, 4H), 7,32 (s, 1H), 5,28 (amplio s, 1H), 4,54 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,09 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 3,95 – 3,84 (m, 2H), 2,95 (ddd,  $J = 4,7, 7,0, 12,1$  Hz, 1H), 2,55 (m, 1H).

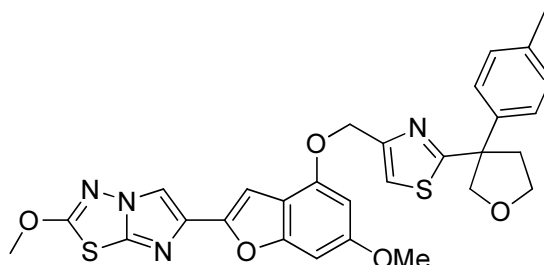
40

**Ejemplo 163. 6-4-((2-(3-(4-clorofenil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo [2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

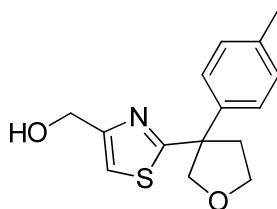
5 A una suspensión de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,032 g, 0,101 mmol) y (2-(3-(4-clorofenil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metanol (0,030 g, 0,101 mmol) en THF seco (8 ml), se añadió tri-n-butilfosfina (0,066 ml, 0,254 mmol), y luego se añadió gota a gota una solución de ADDP (0,064 g, 0,254 mmol) en THF (2 ml) durante 30 min mediante una bomba de jeringa. Después de agitar durante 30 min más, la mezcla de reacción se dividió en EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando DCM-EtOAc como eluyente para dar el producto como un sólido de color beis amarillento. Este material se volvió a triturar con acetonitrilo, la mezcla se filtró, y la torta de filtro se enjuagó con éter dietílico y luego se secó al vacío. Esto dio 6-4-((2-(3-(4-clorofenil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol puro (0,041 g, 67,9 %) como un sólido de color blanco. CL (Método F): 2,619 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z 595,0877, encontrado 595,0888. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,40 (s, 4H), 6,98 (s, 1H), 6,83 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,98 – 3,87 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,62 – 2,55 (m, 1H).

**Ejemplo 164**

2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(3-(p-tolil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

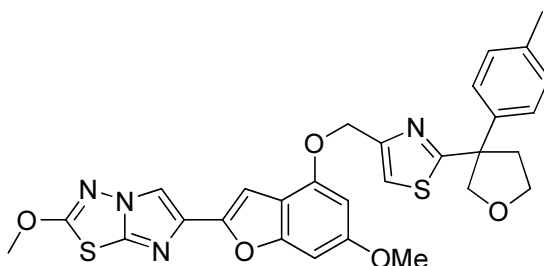


164A. (2-(3-(p-tolil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metanol



30 El alcohol se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 163. CL (Método F): 1,995 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,28 (s, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,26 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 0,8, 5,9 Hz, 2H), 4,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,93 – 3,83 (m, 2H), 2,94 (ddd, J = 4,7, 7,2, 12,1 Hz, 1H), 2,53 (m, 1H).

35 **Ejemplo 164. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(3-(p-tolil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

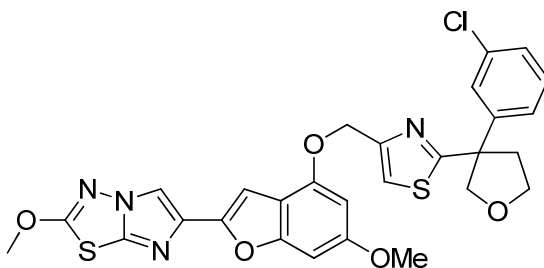


5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 163 y se aisló como un sólido. CL (Método F): 2,628 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{29}H_{27}N_4O_5S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  575,1423, encontrado 575,1441. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,37 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,25 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,15 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,61 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,59 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,10 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 3,96 – 3,86 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,98 (m, 1H), 2,56 (dt,  $J = 8,2, 12,5$  Hz, 1H), 2,26 (s, 3H).

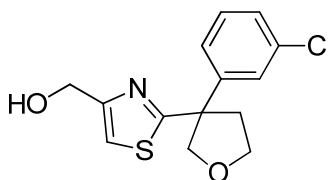
### Ejemplo 165

10

6-(4-((2-(3-(3-clorofenil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

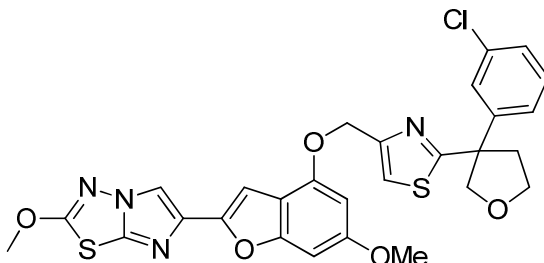


15 165A. (2-(3-(3-clorofenil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metanol



20 El alcohol se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 163. CL (Método F): 2,004 min. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,37 – 7,27 (m, 5H), 5,25 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 4,53 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 4,48 (d,  $J = 5,1$  Hz, 2H), 4,07 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,83 (c,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 2,93 (ddd,  $J = 4,7, 7,4, 12,5$  Hz, 1H), 2,54 (dt,  $J = 8,2, 12,5$  Hz, 1H).

25 **Ejemplo 165.** 6-(4-((2-(3-(3-clorofenil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

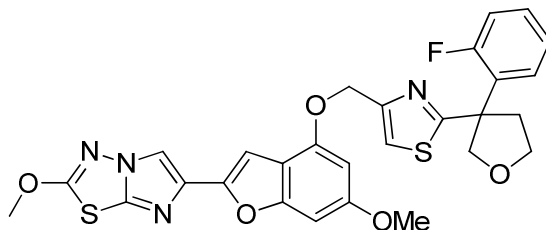


30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 163 y se aisló como un sólido. CL (Método F): 2,650 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{28}H_{24}ClN_4O_5S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  595,0877, encontrado 595,0896. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,65 (s, 1H), 8,02 (d,  $J = 9,4$  Hz, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,19 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,78 (dd,  $J = 2,1, 10,0$  Hz, 2H), 5,44 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

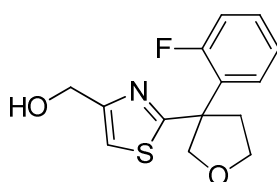
**Ejemplo 166**

6-(4-((2-(3-(2-fluorofenil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

5



166A. (2-(3-(2-fluorofenil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metanol

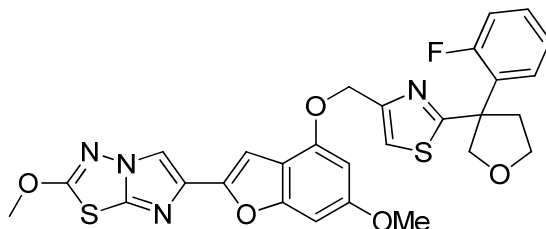


10

El alcohol se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 163. CL (Método F): 1,900 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,52 (dt, *J* = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,23 (dt, *J* = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,18 (ddd, *J* = 1,2, 8,2, 11,7 Hz, 1H), 5,26 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,58 (dd, *J* = 3,1, 8,6 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,91 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,55 (m, 1H).

15

**Ejemplo 166.** 6-(4-((2-(3-(2-fluorofenil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo [2,1-b][1,3,4]tiadiazol



20

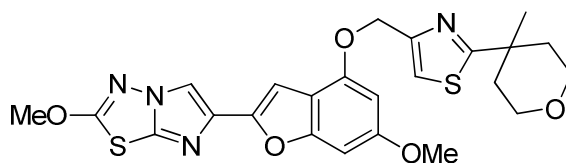
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 163 y se aisló como un sólido. CL (Método F): 2,627 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 579,1172, encontrado 579,1202. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,36 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (dt, *J* = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,25 (dt, *J* = 1,2, 7,4 Hz, 1H), 7,20 (ddd, *J* = 0,8, 8,2, 11,7 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,62 (dd, *J* = 2,7, 8,6 Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,12 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,01 (m, 1H), 2,58 (dt, *J* = 8,4, 12,5 Hz, 1H).

25

**Ejemplo 167**

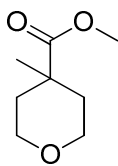
30

2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



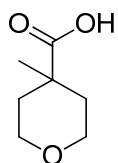
35

167A. 4-metiltetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



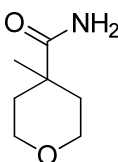
5 A una solución en agitación de tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (0,926 ml, 6,94 mmol) en THF anhidro (20 ml), a -78 °C en nitrógeno, se añadió gota a gota LDA (1 M en xx, 8,32 ml, 8,32 mmol) durante 30 min. La mezcla se calentó a 0 °C durante 15 min, luego se volvió a enfriar a -78 °C, y se añadió gota a gota yodometano (0,867 ml, 13,87 mmol) durante 5 min. La solución se agitó a -78 °C durante 30 min y luego a 0 °C durante 3 h antes de inactivarla con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para dar un aceite incoloro. Este material se purificó mediante cromatografía flash usando un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en hexanos para obtener 4-metiltetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (0,666 g, 60,7 %) como un aceite transparente e incoloro. CL (Método F): 1,549 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 3,67 (dt, *J* = 4,5, 12,2 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,43 (dd, *J* = 3,9, 9,8 Hz, 1H), 1,40 (dd, *J* = 3,9, 9,8 Hz, 1H), 1,16 (s, 3H).

15 167B. Ácido 4-metiltetrahydro-2H-piran-4-carboxílico



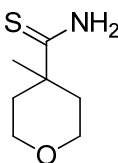
20 A una solución en agitación de 4-metiltetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (0,600 g, 3,79 mmol) en MeOH (15 ml), se añadió hidróxido de sodio 1 N (7,59 ml, 7,59 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Luego la mezcla se concentró para retirar el MeOH, y el concentrado acuoso se lavó con EtOAc. La fase acuosa se acidificó a pH 1 usando HCl concentrado y luego se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse para obtener ácido 4-metiltetrahydro-2H-piran-4-carboxílico (0,316 g, 57,8 %) como un aceite transparente e incoloro. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 12,21 (s, 1H), 3,67 (dt, *J* = 4,5, 12,1 Hz, 2H), 3,35 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,36 (ddd, *J* = 3,9, 9,8, 13,7 Hz, 2H), 1,15 (s, 3H).

25 167C. 4-metiltetrahydro-2H-piran-4-carboxamida



30 A una solución en agitación de ácido 4-metiltetrahydro-2H-piran-4-carboxílico (0,300 g, 2,081 mmol) en DCM (5 ml), se añadió cloruro de oxalilo (0,364 ml, 4,16 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h antes de que se concentrara hasta secarse. El residuo se absorbió en THF (1 ml), y esta solución se añadió con agitación a amoníaco acuoso concentrado (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 min y luego a temperatura ambiente durante 30 min antes de diluirla con agua y extraerla con EtOAc. La fase acuosa se concentró hasta secarse para obtener un sólido de color blanco que se suspendió en EtOAc (20 ml), y la mezcla se calentó con agitación a 60 °C durante 20 min y luego se filtró en caliente. El filtrado se combinó con el extracto orgánico original y se evaporó hasta secarse para dar 4-metiltetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (0,255 g, 86 %) como un sólido de color blanco que se usó como tal en la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,18 (amplio s, 1H), 6,86 (amplio s, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,33 (dd, *J* = 3,9, 9,4 Hz, 1H), 1,30 (m, 1H), 1,09 (s, 3H).

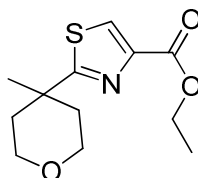
45 167D. 4-metiltetrahydro-2H-piran-4-carbotioamida



A una solución en agitación de 4-metiltetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (0,250 g, 1,746 mmol) en THF (4 ml), se

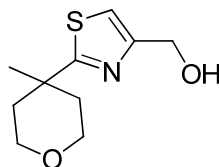
añadió reactivo de Lawesson (0,353 g, 0,873 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla enfriada se concentró prácticamente hasta secarse y luego se dividió en EtOAc-NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se saturó con NaCl (sólido) y se volvió a extraer con EtOAc. El extracto orgánico combinado se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante columna flash usando hexanos-EtOAc como eluyente para dar 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbotioamida (0,052 g, 18,7 %) como un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 9,61 (amplio s, 1H), 8,79 (amplio s, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,18 (s, 3H).

167E. 2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-carboxilato de etilo



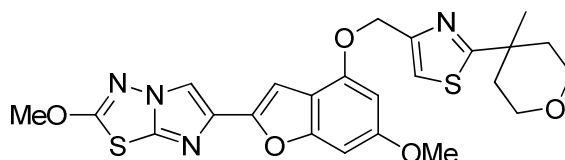
A una mezcla de 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbotioamida (0,052 g, 0,327 mmol) en i-PrOH (5 ml), se añadió bromopiruvato de etilo (0,049 ml, 0,392 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla enfriada se dividió en EtOAc-NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en hexanos para dar 2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (44 mg, 0,172 mmol, 52,8 % de rendimiento) como un aceite transparente e incoloro. El material en bruto se usó como tal sin purificación adicional. CL (Método F): 2,003 min.

167F. (2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol



A una solución enfriada con hielo de 2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (0,045 g, 0,176 mmol) en THF (1 ml), se añadió LiBH<sub>4</sub> (0,008 g, 0,352 mmol) de una vez y luego MeOH (0,014 ml, 0,352 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 min y luego a temperatura ambiente durante 16 h. Luego la mezcla se volvió a enfriar a 0 °C y se inactivó mediante la adición lenta de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, después de lo cual la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en hexanos para dar (2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol (0,028 g, 74,5 % de rendimiento) como un aceite transparente e incoloro. CL (Método F): 1,564 min.

**Ejemplo 167. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

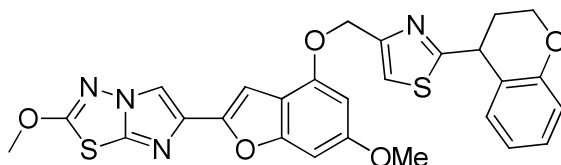


A una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,042 g, 0,131 mmol) y (2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol (0,028 g, 0,131 mmol) en THF seco (4 ml), se añadió tri-n-butilfosfina (0,085 ml, 0,328 mmol), y la suspensión resultante se cargó con una solución de ADDP (0,083 g, 0,328 mmol) en THF (1 ml), que se añadió gota a gota durante 30 min mediante una bomba de jeringa. Después de agitar durante 1,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y luego se lavó con HCl 1 N, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, agua y salmuera. La solución orgánica se evaporó, y el residuo en bruto obtenido se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Zorbax SB-C18 21,2 x 100 mm, que se eluyó con CH<sub>3</sub>CN-agua-0,1 % de TFA). Las fracciones que contenían el producto se concentraron hasta secarse, y el residuo se liofilizó de CH<sub>3</sub>CN-agua para dar el compuesto del título (0,038 g, 0,074 mmol, 56,5 %) como un sólido de color blanco amorfo. CL (Método F): 2,590 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z 513,1266, encontrado 513,1305. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,99 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,53 (dd, J = 3,1, 7,8 Hz,

1H), 3,50 (dd,  $J = 3,1, 7,8$  Hz, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,38 (s, 3H).

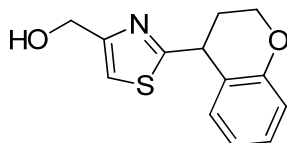
### Ejemplo 168

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



168A. (2-(croman-4-il)tiazol-4-il)metanol

10

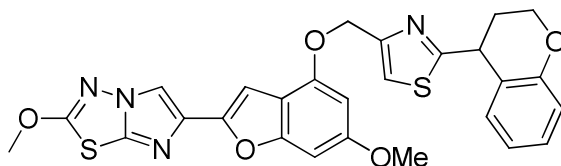


El alcohol se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 167. CL (Método F): 1,894 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,30 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,09 (dd,  $J = 1,2, 7,4$  Hz, 1H), 6,86 (dd,  $J = 1,2, 7,4$  Hz, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,29 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,54 (dd,  $J = 1,2, 5,9$  Hz, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,13 – 4,08 (m, 1H), 2,32 – 2,28 (m, 2H).

15

**Ejemplo 168.** 6-(4-((2-(croman-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

20



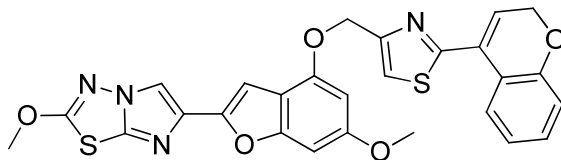
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 167 y se aisló como un sólido. CL (Método F): 2,638 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>  $m/z$  547,1110, encontrado 547,1130. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,98 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 6,88 – 6,82 (m, 3H), 6,61 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,63 (t,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,13 – 4,08 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,34 (c,  $J = 5,5$  Hz, 2H).

25

### Ejemplo 169

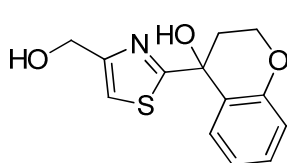
30

6-(4-((2-(2H-cromen-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



35

169A. 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)croman-4-ol

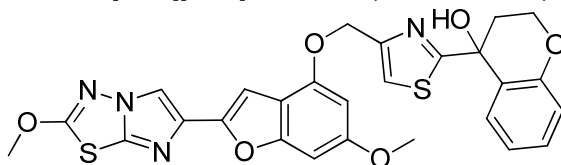


40

El alcohol se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 118. CL (Método F): 1,519 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,33 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,22 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 4,46 – 4,41 (m, 3H), 4,30 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,17 (ddd,  $J = 2,7, 5,7, 13,7$  Hz, 1H).

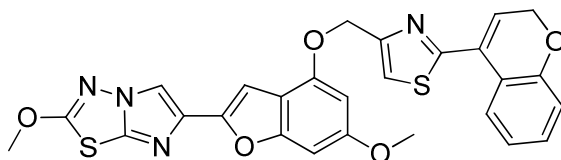


169B. 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)croman-4-ol



El compuesto del título se preparó de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H) y 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)croman-4-ol de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 118 y se aisló como un sólido. CL (Método A): 2,478 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{27}H_{23}N_4O_6S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  563,1059, encontrado 563,1059. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,36 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,83 (m, 4H), 6,55 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,21 (m, 1H).

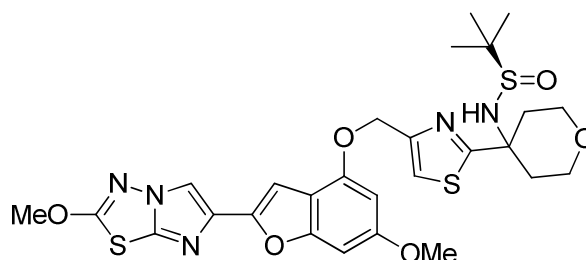
**Ejemplo 169.** 6-(4-((2-(2H-cromen-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



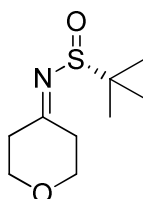
A una solución enfriada con hielo de 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)croman-4-ol (0,025 g, 0,044 mmol) en DCM (5 ml), se añadió DAST (0,018 ml, 0,133 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min y luego a temperatura ambiente durante 20 min. La reacción se inactivó a 0 °C con  $NaHCO_3$  acuoso saturado y se diluyó con DCM. La fase orgánica se separó, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Método A). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron, y el residuo se liofilizó de MeCN-agua para dar 6-(4-((2-(2H-cromen-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,007 g, 28,9 %) como un sólido de color blanco amorfo. CL (Método F): 2,206 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{27}H_{21}N_4O_5S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  545,0953, encontrado 545,0956. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,37 (s, 1H), 7,90 (dd,  $J = 1,6, 7,8$  Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,02 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 6,94 (dt,  $J = 1,2, 7,4$  Hz, 1H), 6,90 (dd,  $J = 1,2, 7,8$  Hz, 1H), 6,85 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 6,67 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,57 (t,  $J = 4,1$  Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,85 (d,  $J = 3,9$  Hz, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).

**Ejemplo 170**

(*R*)-*N*-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida



170A. (*R*)-*N*-(dihidro-2H-piran-4(3H)-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida

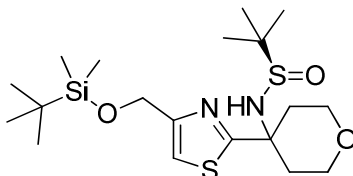


A una solución en agitación de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (2,40 g, 23,97 mmol) en THF (50 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno, se añadió etóxido de titanio (IV) (8,80 ml, 42,0 mmol) y luego (*R*)-(+)-2-metilpropan-2-

sulfinamida (2,58 g, 21,29 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se inactivó vertiéndola en una mezcla de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado frío (50 ml) y EtOAc (50 ml), con agitación rápida. La suspensión resultante se filtró, y el residuo se enjuagó con EtOAc. La capa acuosa del filtrado se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar un aceite de color amarillo claro. La cromatografía flash (Isco/ 0-100 % EtOAc-hexano) dio (*R*)-*N*-(dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-iliden)-2-

5 metilpropan-2-sulfinamida (2,045 g, 47,2 %) como un aceite transparente e incoloro que se cristalizó en reposo al vacío. Este material se usó como tal en la siguiente etapa.  
CL (Método A): 1,199 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 204,106; encontrado 204,106.

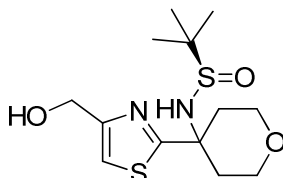
10 170B. (*R*)-*N*-(4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida



15 Una solución de 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (Ejemplo 37B, 2,58 g, 8,37 mmol) en THF seco (40 ml) se enfrió a -78 °C en N<sub>2</sub>, y luego se añadió gota a gota *n*-butil litio 1,45 M (6,93 ml, 10,04 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min para dar una solución de color amarillo pardo claro. A esta mezcla se añadió una solución de (*R*)-*N*-(dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (2,042 g, 10,04 mmol) en THF seco (10 ml) durante 5 min, y la mezcla se mantuvo a -78 °C durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (10 ml), luego se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla se dividió en EtOAc-agua. La fase orgánica se separó, la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc, y la fase orgánica combinada se lavó (salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar un aceite de color amarillo pálido. La cromatografía flash (Isco/ 0-5 % [10 % NH<sub>4</sub>OH-MeOH]-DCM) dio (*R*)-*N*-(4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (3,05 g, 84 %) como una goma prácticamente incolora. Este material se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método A): 2,394 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>19</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 433,201; encontrado 433,203. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,35 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,09 (m, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

20 fase orgánica se separó, la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc, y la fase orgánica combinada se lavó (salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar un aceite de color amarillo pálido. La cromatografía flash (Isco/ 0-5 % [10 % NH<sub>4</sub>OH-MeOH]-DCM) dio (*R*)-*N*-(4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (3,05 g, 84 %) como una goma prácticamente incolora. Este material se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método A): 2,394 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>19</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 433,201; encontrado 433,203. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,35 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,09 (m, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

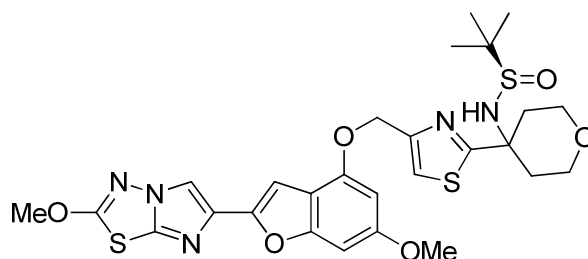
170C. (*R*)-*N*-(4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida



30 A una solución de (*R*)-*N*-(4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (3,045 g, 7,04 mmol) en THF seco (25 ml), en N<sub>2</sub>, se añadió gota a gota trihidrofluoruro de trietilamina (3,44 ml, 21,11 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Luego la mezcla se diluyó con DCM, y la solución se lavó (NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar (*R*)-*N*-(4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (2,074 g, 93 %) como un aceite incoloro que se cristalizó en reposo al vacío. Este material fue esencialmente puro y se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método A): 1,426 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 319,115; encontrado 319,115. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,31 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,22 (t, *J* = 5,87 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 5,87 Hz, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,09 (m, 3H), 1,03 (s, 9H).

35 DCM, y la solución se lavó (NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar (*R*)-*N*-(4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (2,074 g, 93 %) como un aceite incoloro que se cristalizó en reposo al vacío. Este material fue esencialmente puro y se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método A): 1,426 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 319,115; encontrado 319,115. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,31 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,22 (t, *J* = 5,87 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 5,87 Hz, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,09 (m, 3H), 1,03 (s, 9H).

**Ejemplo 170. (*R*)-*N*-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida**

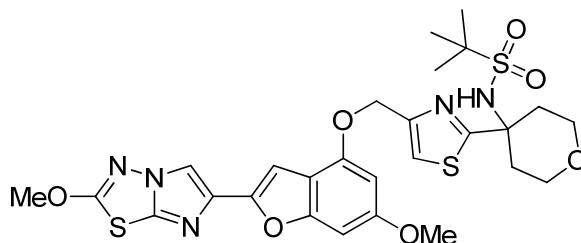


45

A un matraz secado al fuego se añadieron 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,200 g, 0,630 mmol) y (*R*)-*N*-(4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-metilpropan-2-sulfonamida (0,241 g, 0,756 mmol); luego el matraz se purgó con N<sub>2</sub> y se añadió THF seco (8 ml). A la suspensión resultante se añadió tri-*n*-butilfosfina (0,409 ml, 1,576 mmol), y luego se añadió gota a gota una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,402 g, 1,576 mmol) en THF seco (5 ml) (mediante una bomba de jeringa) durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h más, luego se diluyó con EtOAc, se lavó (NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, H<sub>2</sub>O y salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar una goma de color amarillo pálido. La cromatografía flash (Isco/ 0-5 % [10 % NH<sub>4</sub>OH-MeOH]-DCM) dio un sólido que se trituró con un volumen mínimo de MeCN. La suspensión resultante se filtró, y la torta de filtro se lavó con una pequeña cantidad de MeCN y luego se secó al vacío para dar (*R*)-*N*-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-metilpropan-2-sulfonamida (0,294 g, 76 %) como un sólido de color blanco. CL (Método A): 2,240 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 618,151; encontrado 618,150. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,33 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,59 (d, *J* = 1,57 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,18 (m, 3H), 1,08 (s, 9H).

### Ejemplo 171

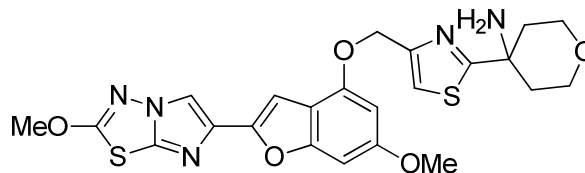
*N*-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-metilpropan-2-sulfonamida



A una solución de (*R*)-*N*-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-metilpropan-2-sulfonamida (0,050 g, 0,081 mmol) en DCM (3 ml), en N<sub>2</sub>, se añadió 70 % de ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,030 g, 0,121 mmol) de una vez, y la mezcla amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Luego la mezcla de reacción se diluyó con DCM, y esta mezcla se lavó (NaOH 0,1 N, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar un sólido de color verde oscuro. La cromatografía flash (Isco/ 0-100 % acetona-hexano) dio *N*-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-metilpropan-2-sulfonamida (0,004 g, 7,80 %) como un sólido de color blanquecino. CL (Método A): 2,258 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 634,146; encontrado 634,147. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,33 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,55 (d, *J* = 1,96 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,24 (m, 4H), 1,12 (s, 9H).

### Ejemplo 172

4-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-amina, HCl

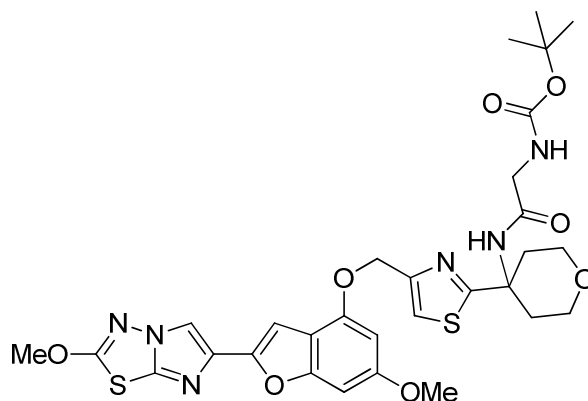


Método A: A una solución de (*R*)-*N*-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-metilpropan-2-sulfonamida (0,0103 g, 0,017 mmol) en THF (1 ml), se añadió HCl acuoso 6 M (0,050 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en un vial cerrado herméticamente durante 30 min. Luego la mezcla se diluyó con DCM, se lavó (NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar una goma. Este material se purificó mediante HPLC preparativa (Método A) para obtener un sólido que se liofilizó de MeCN-agua para obtener 4-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-amina, TFA (0,005 g, 48,0 %) como un sólido de color blanco. CL (Método A): 1,911 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 514,122; encontrado 514,122. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,30 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,55 (d, *J* = 1,96 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,26 (m, 4H), 2,20-2,04 (m, 6H).

Método B: A una suspensión de (*R*)-*N*-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-metilpropan-2-sulfonamida (0,280 g, 0,453 mmol) en THF (12 ml), se añadió HCl acuoso 6 M (0,755 ml, 4,53 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en un vial cerrado herméticamente durante 30 min. La mezcla se filtró posteriormente, la torta de filtro se lavó con una pequeña cantidad de THF y luego se secó al vacío para dar 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amina, HCl (0,249 g, 100 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. Una pequeña porción de este sólido se dividió en EtOAc-NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (se añadió un volumen mínimo de MeOH para ayudar a la solubilización), y la fase orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para obtener un sólido de color blanco. La cromatografía flash (Isco/ 0-10 % [10 % NH<sub>4</sub>OH-MeOH]-DCM) dio 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amina como un sólido de color blanco. CL (Método A): 2,038 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 514,122; encontrado 514,120. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,30 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,56 (d, *J* = 1,96 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (dt, *J* = 2,35, 10,96 Hz, 2H), 3,63 (dt, *J* = 4,30, 11,35 Hz, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,50 (d, *J* = 12,52 Hz, 2H).

### Ejemplo 173

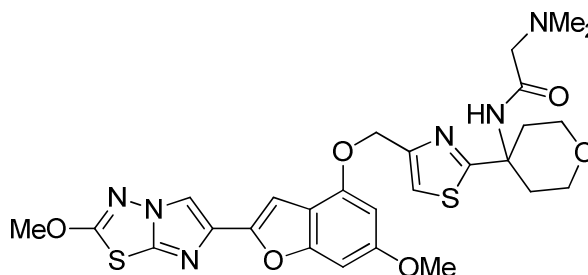
(2-((4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo



A una mezcla de 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amina (0,035 g, 0,068 mmol) y ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)acético (0,013 g, 0,076 mmol) en DMF (2 ml), se añadió DIEA (0,048 ml, 0,275 mmol) y luego HATU (0,029 g, 0,076 mmol). La solución de color amarillo pálido resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se diluyó con agua (6 ml), la suspensión resultante se filtró, y el residuo se lavó con agua. El residuo húmedo se dividió en DCM-NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y la fase orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar una goma incolora. La cromatografía flash (Isco/ 0-10 % [10 % NH<sub>4</sub>OH-MeOH]-DCM) dio (2-((4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo (0,029 g, 62,9 %) como una goma incolora que se liofilizó de MeCN-agua para dar un sólido de color blanco. CL (Método A): 2,292 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 671,196; encontrado 671,195. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,38 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,93 (t, *J* = 5,87 Hz, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,20 (t, *J* = 1,96 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,63-3,57 (m, 4H), 2,32 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

### Ejemplo 174

2-(dimetilamino)-*N*-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acetamida

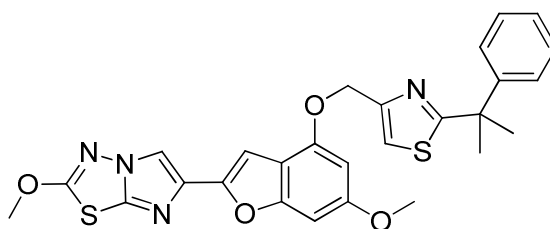


A una suspensión de 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-amina, HCl (Ejemplo 172, 0,035 g, 0,064 mmol) y ácido 2-(dimetilamino)acético (7,44 mg, 0,070 mmol) en DMF (1,5 ml), se añadió DIEA (0,056 ml, 0,318 mmol) y luego HATU (0,027 g, 0,070 mmol). La solución de color amarillo pálido resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego la mezcla se diluyó con agua (3 ml), la suspensión resultante se filtró, y el residuo se lavó con agua. El residuo húmedo se dividió en DCM-NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y la fase orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para obtener una goma incolora. La cromatografía flash (Isco/ 0-10 % [10 % NH<sub>4</sub>OH-MeOH]-DCM) dio 2-(dimetilamino)-N-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida (0,026 g, 68,2 %) como un sólido. CL (Método A): 2,026 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z 599,175; encontrado 599,176. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,31 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,55 (d, J= 1,96 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,51 (t, J= 10,96 Hz, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,07 (m, 2H).

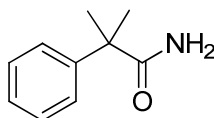
### Ejemplo 175

15

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

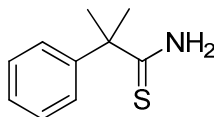


20 175A. 2-metil-2-fenilpropanamida



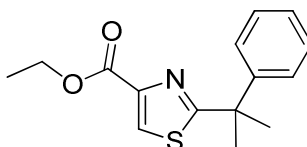
A una solución en agitación de ácido 2-metil-2-fenilpropanoico (2,00 g, 12,18 mmol) en DCM (29 ml), se añadió cloruro de oxalilo (2,132 ml, 24,36 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de que se evaporara hasta secarse. El residuo resultante se absorbió en THF (6 ml) y luego se añadió con agitación a amoníaco acuoso enfriado con hielo concentrado (29 ml). Después de 2 min, se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla resultante se diluyó con agua y luego se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse para dar 2-metil-2-fenilpropanamida (0,763 g, 38,4 %) como un sólido de color blanco. Este material se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método F): 1,563 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,35-7,29 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 6,86 (amplio s, 2H), 1,42 (s, 6H).

35 175B. 2-metil-2-fenilpropantioamida



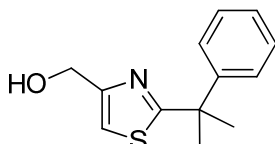
Una solución de 2-metil-2-fenilpropanamida (0,756 g, 4,63 mmol) y reactivo de Lawesson (0,937 g, 2,316 mmol) en THF (5 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se dividió en EtOAc-NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando hexanos-EtOAc como eluyente para dar 2-metil-2-fenilpropantioamida (0,452 g, 54,4 %) como un sólido de color blanco. CL (Método F): 1,784 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 9,54 (amplio s, 1H), 8,50 (amplio s, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 1,56 (s, 6H).

45 175C. 2-(2-fenilpropan-2-il)tiazol-4-carboxilato de etilo



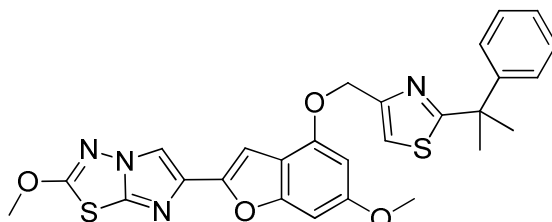
A una mezcla de 2-metil-2-fenilpropanoamida (0,445 g, 2,482 mmol) en i-PrOH (5 ml), se añadió bromopiruvato de etilo (0,375 ml, 2,98 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla enfriada se dividió en EtOAc-NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna usando un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en hexanos para dar 2-(2-fenilpropan-2-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (524 mg, 77 % de rendimiento) como un aceite transparente e incoloro. CL (Método F): 2,206 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,41 (s, 1H), 7,36 – 7,31 (m, 4H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 4,29 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,79 (s, 6H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

10 175D. (2-(2-fenilpropan-2-il)tiazol-4-il)metanol



15 A una solución de 2-(2-fenilpropan-2-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (0,515 g, 1,870 mmol) en THF (9 ml), se añadió LiBH<sub>4</sub> (0,081 g, 3,74 mmol), y luego MeOH (0,151 ml, 3,74 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se inactivó mediante la adición gota a gota de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, y luego la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en hexanos para dar 2-(2-fenilpropan-2-il)tiazol-4-il)metanol (0,350 g, 80 %) como un aceite transparente. CL (Método F): 1,528 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,35-7,26 (m, 5H), 7,22 (m, 1H), 5,26 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 0,8, 5,5 Hz, 2H), 1,76 (s, 6H).

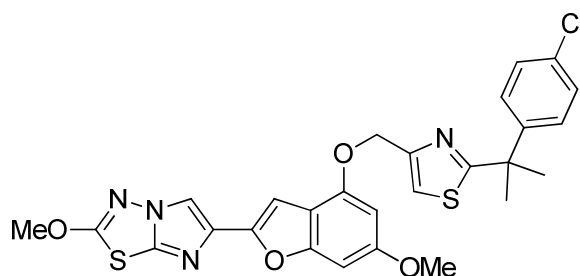
25 **Ejemplo 175. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(2-fenilpropan-2-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**



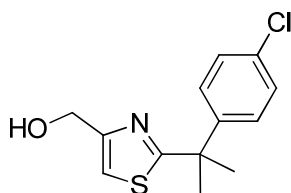
30 A una suspensión de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,105 g, 0,330 mmol) y (2-(2-fenilpropan-2-il)tiazol-4-il)metanol (0,077 g, 0,330 mmol) en THF seco (8 ml), se añadió tri-n-butilfosfina (0,214 ml, 0,825 mmol), y luego una solución de ADDP (0,208 g, 0,825 mmol) en THF (2 ml), que se añadió gota a gota durante 30 min a través de una bomba de jeringa. Después de agitar durante 30 min más, la mezcla de reacción se dividió en EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando DCM-EtOAc como eluyente para dar el compuesto del título (0,097 g, 0,182 mmol, 55,2 %) como un sólido de color beis. CL (Método A): 2,536 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z 533,1317, encontrado 533,1336. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,80 (s, 6H).

40 **Ejemplo 176**

6-(4-((2-(2-(4-clorofenil)propan-2-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

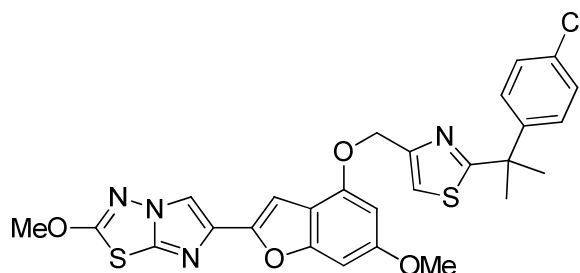


45 176A. (2-(2-(4-clorofenil)propan-2-il)tiazol-4-il)metanol



5 El alcohol se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 175. CL (Método A): 2,032 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,36 (m, 4H), 7,29 (s, 1H), 5,27 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 1,75 (s, 6H).

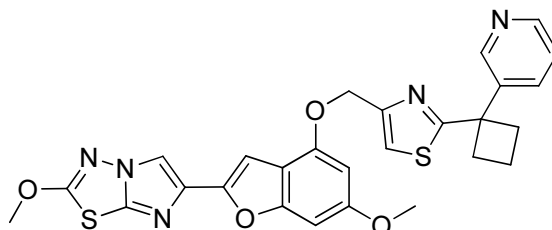
**Ejemplo 176. 6-(4-((2-(2-(4-clorofenil)propan-2-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**



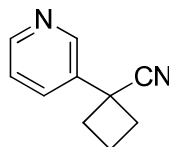
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 175 y se aisló como un sólido. CL (Método A): 2,588 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z 567,0928, encontrado 567,0937. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,37 (s, 4H), 6,98 (s, 1H), 6,83 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,78 (s, 6H).

**Ejemplo 177**

20 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(1-(piridin-3-il)ciclobutil)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

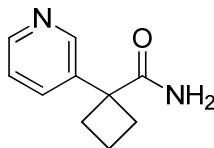


177A. 1-(piridin-3-il)ciclobutancarbonitrilo



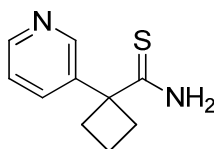
25 A una solución de 2-(piridin-3-il)acetonitrilo (0,903 ml, 8,46 mmol) en THF seco (10 ml), se añadió hidróxido de sodio 17 M (14,94 ml, 254 mmol) e hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (0,287 g, 0,846 mmol), y luego se añadió gota a gota 1,3-dibromopropano (0,902 ml, 8,89 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 h y luego se dejó enfriar, y la fase acuosa se decantó cuidadosamente. La fase orgánica se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante columna flash usando un gradiente de 0 a 10 % MeOH: NH<sub>4</sub>OH (9:1) en DCM para dar 1-(piridin-3-il)ciclobutancarbonitrilo (0,659 g, 49,2 %) como un aceite de color amarillo. CL (Método A): 0,746 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,71 (dd, J = 0,8, 2,7 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 1,6, 4,7 Hz, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,48 (ddd, J = 0,8, 4,7, 7,8 Hz, 1H), 2,81 – 2,74 (m, 2H), 2,72 – 2,64 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,04 (m, 1H).

## 177B. 1-(piridin-3-il)ciclobutancarboxamida



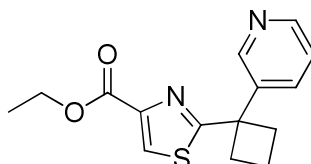
- 5 Una mezcla de 1-(piridin-3-il)ciclobutancarbonitrilo (0,659 g, 4,17 mmol) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (4 ml) concentrado se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción luego se vertió cuidadosamente en hielo picado, y la mezcla se basificó con NaHCO<sub>3</sub> sólido hasta que cesó el desprendimiento de gas. Luego, la mezcla se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante columna flash usando de 0 a 10 % MeOH:NH<sub>4</sub>OH (9:1) en DCM como eluyente para obtener 1-(piridin-3-il)ciclobutancarboxamida (0,283 g, 34,7 % de rendimiento) como un sólido de color beis. CLEM (APCI): calc. para C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 177,10, encontrado 177,20. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,55 (dd, *J* = 0,8, 2,7 Hz, 1H), 8,43 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,35 (ddd, *J* = 0,8, 4,7, 8,2 Hz, 1H), 7,28 (amplio s, 1H), 6,96 (amplio s, 1H), 2,75 – 2,66 (m, 2H), 2,40 – 2,33 (m, 2H), 1,88 – 1,72 (m, 2H).

## 15 177C. 1-(piridin-3-il)ciclobutancarbotioamida



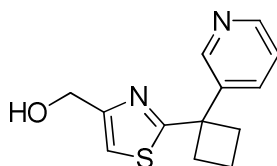
- 20 A una solución en agitación de 1-(piridin-3-il)ciclobutancarboxamida (0,283 g, 1,445 mmol) en THF (5 ml), se añadió reactivo de Lawesson (0,292 g, 0,723 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla enfriada luego se concentró prácticamente hasta secarse, y el concentrado se dividió en EtOAc-NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, usando 0 a 10 % MeOH:NH<sub>4</sub>OH (9:1) en DCM como eluyente para dar 1-(piridin-3-il)ciclobutancarbotioamida (0,208 g, 74,8 %) como un sólido de color blanco. CL (Método A): 0,929 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 9,54 (amplio s, 1H), 9,09 (amplio s, 1H), 8,73 (dd, *J* = 0,8, 2,3 Hz 1H), 8,44 (dd, *J* = 1,6, 4,7 Hz, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,36 (ddd, *J* = 0,8, 4,7, 7,8 Hz, 1H), 2,87 – 2,80 (m, 2H), 2,59 – 2,52 (m, 2H), 1,73 – 1,60 (m, 2H).

## 30 177D. 2-(1-(piridin-3-il)ciclobutil)tiazol-4-carboxilato de etilo



- 35 A una suspensión de 1-(piridin-3-il)ciclobutancarbotioamida (0,200 g, 1,040 mmol) en etanol (2 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (0,124 ml, 0,988 mmol) en etanol (2 ml). Luego se retiró el baño de hielo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, antes de dividirla en EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante columna flash usando 0-10 % MeOH:NH<sub>4</sub>OH (9:1) en DCM para dar 2-(1-(piridin-3-il)ciclobutil)tiazol-4-carboxilato de etilo (0,169 g, 53,0 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. CL (Método A): 1,456 min. CLEM (APCI): calc. para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 289,10, encontrado 289,20.

## 40 177E. (2-(1-(piridin-3-il)ciclobutil)tiazol-4-il)metanol

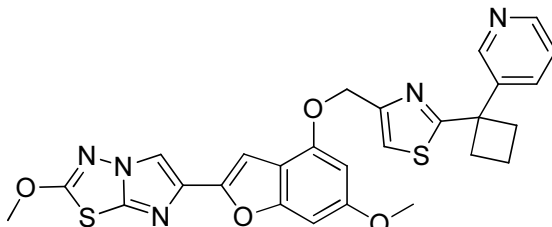


- 45 A una solución en agitación de 2-(1-(piridin-3-il)ciclobutil)tiazol-4-carboxilato de etilo (0,169 g, 0,586 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente, se añadió LiBH<sub>4</sub> (0,027 g, 1,232 mmol) y luego MeOH (0,050 ml, 1,232). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y luego se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. La mezcla



resultante se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante columna flash usando un gradiente de 0- 10 %  $\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$  (9:1) en DCM como eluyente para dar (2-(1-(piridin-3-il)ciclobutil)tiazol-4-il)metanol (0,053 g, 34,9 %) como un aceite transparente incoloro. CL (Método A): 1,607 min. CLEM (APCI): calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  247,09, encontrado 247,20.

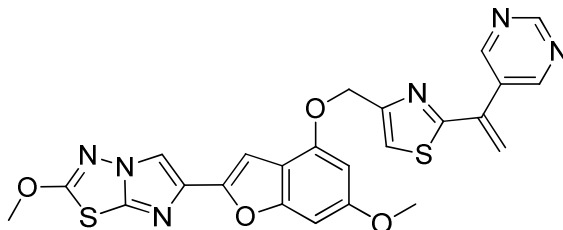
5 **Ejemplo 177. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(1-(piridin-3-il)ciclobutil)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**



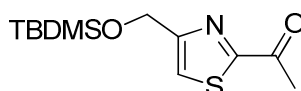
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 175 y se aisló como un sólido. CL (Método A): 2,324 min. HRMS (IEN): calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  546,1270, encontrado 546,1251. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,51 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,18 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (dd,  $J = 5,7, 8,0$  Hz, 1H), 7,18 (amplio s, 1H), 6,99 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 6,83 (dd,  $J = 0,8, 1,6$  Hz, 1H), 6,60 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,36 (t,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 2,92 – 2,81 (m, 4H), 2,20 – 2,13 (m, 1H), 2,02 – 1,92 (m, 1H).

#### Ejemplo 178

20 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(1-(pirimidin-5-il)vinil)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

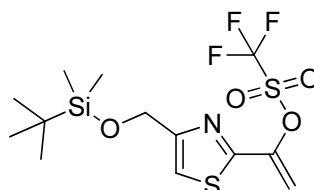


25 178A. 1-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)etanona



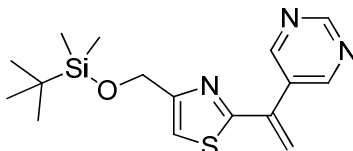
30 Una solución de 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (Ejemplo 37B, 2,00 g, 6,49 mmol) en THF seco (32 ml) se enfrió a  $-78$  °C en  $\text{N}_2$ , y luego se añadió gota a gota *n*-butil litio (1,45 M en hexanos, 4,92 ml, 7,14 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 35 min para obtener una solución de color pardo pálido. A esta mezcla se añadió lentamente una solución de *N,N*-dimetilacetamida (0,608 ml, 6,49 mmol) en THF seco (8 ml), y la mezcla se agitó a  $-78$  °C durante 2 h para dar una solución de color pardo claro. La reacción luego se inactivó mediante la adición de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado; el baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla se dividió con  $\text{EtOAc}$ -agua. La fase orgánica se separó, se lavó (salmuera), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó para obtener un aceite de color amarillo pálido. Este aceite se purificó mediante cromatografía en columna usando un gradiente de 0 a 10 % de éter en hexanos para dar 1-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)etanona (1,07 g, 60,8 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo. CL (Método A): 2,368 min. CLEM (APCI): calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{SSi}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z$  272,11, encontrado 272,20.

40 178B. trifluorometansulfonato de 1-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)vinilo



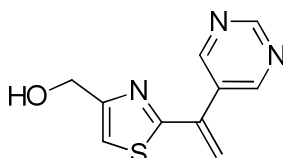
A una solución en agitación de 1-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)etanona (1,068 g, 3,93 mmol) y 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonyl)-metansulfonamida (1,546 g, 4,33 mmol) en THF (27 ml) a -78 °C, se añadió KHMDs (1,1 M en THF, 4,32 ml, 3,93 mmol) gota a gota durante 20 min. La mezcla de reacción se calentó a -20 °C y se agitó a la misma temperatura durante 2 h, antes de inactivarla con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y extraerla con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando un gradiente de 0 a 10 % de éter dietílico en hexanos para dar trifluorometansulfonato de 1-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)vinilo (0,432 g, 27,2 % de rendimiento) como un aceite transparente e incoloro. CL (Método A): 2,484 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,69 (s, 1H), 6,31 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,84 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

178C. 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(1-(pirimidin-5-il)vinil)tiazol



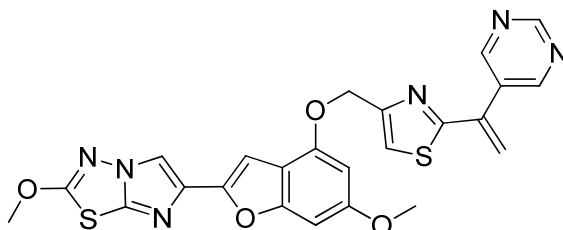
A una mezcla de trifluorometansulfonato de 1-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)vinilo (0,272 g, 0,506 mmol) y ácido pirimidin-5-ilborónico (0,094 g, 0,758 mmol) en tolueno (8 ml) y etanol (1,5 ml), se añadió carbonato de sodio 2 M (0,303 ml, 0,607 mmol), y la mezcla se desgasificó con un flujo de burbujas de nitrógeno durante 5 min. A esta mezcla luego se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,025 g, 0,030 mmol), el recipiente se cerró herméticamente, y la mezcla se calentó a 90 °C durante 3 h. La mezcla enfriada se dividió con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado-DCM, y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna flash usando DCM-EtOAc como eluyente para dar 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(1-(pirimidin-5-il)vinil)tiazol (0,103 g, 0,309 mmol, 61,1 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo. CL (Método A): 2,358 min. CLEM (APCI): calc. para C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>OSSi [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 334,14, encontrado 334,20.

178D. (2-(1-(pirimidin-5-il)vinil)tiazol-4-il)metanol



A una solución en agitación de 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(1-(pirimidin-5-il)vinil)tiazol (0,103 g, 0,309 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente, se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (0,251 ml, 1,544 mmol), y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla resultante se dividió con EtOAc-NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash usando hexanos-acetato de etilo como eluyente para dar (2-(1-(pirimidin-5-il)vinil)tiazol-4-il)metanol (0,017 g, 0,078 mmol, 25,1 %) como un aceite transparente e incoloro. CL (Método A): 1,242 min. CLEM (APCI): calc. para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 220,05, encontrado 220,20.

**Ejemplo 178. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(1-(pirimidin-5-il)vinil)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol**



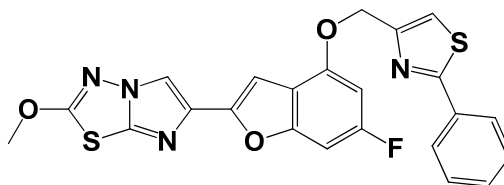
A una suspensión de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,0246 g, 0,078 mmol) y (2-(1-(pirimidin-5-il)vinil)tiazol-4-il)metanol (0,017 g, 0,078 mmol) en THF seco (8 ml), se añadió tri-*n*-butilfosfina (0,050 ml, 0,194 mmol), y luego, se añadió gota a gota una solución de ADDP (0,049 g, 0,194 mmol) en THF (2 ml) durante 30 min a través de una bomba de jeringa. Después de agitar durante otros 30 min, la mezcla de reacción se dividió con EtOAc-NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante columna flash usando DCM-EtOAc como eluyente para dar el producto impuro. Este material se volvió a someter a cromatografía usando hexanos-EtOAc como eluyente para dar el producto puro como un sólido de color blanco que posteriormente se

lío-filizado de acetonitrilo-agua para dar el compuesto del título (0,014 g, 0,024 mmol, 30,6 %) como un sólido de color blanco amorfo. CL (Método A): 2,288 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{24}H_{19}N_6O_4S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  519,0904, encontrado 519,0902. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 9,21 (s, 1H), 8,99 (s, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,00 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,61 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

5

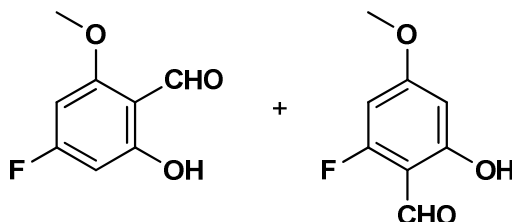
**Ejemplo 179**

6-(6-fluoro-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)-2-metoximidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



10

179A. 4-fluoro-2-hidroxi-6-metoxibenzaldehído y 2-fluoro-6-hidroxi-4-metoxibenzaldehído



15

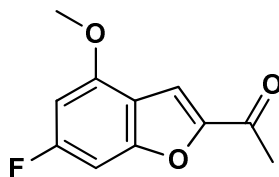
Una mezcla 1:5 de 4-fluoro-2,6-dimetoxibenzaldehído y 2-fluoro-4,6-dimetoxibenzaldehído (*Helvetica Chim. Acta*, 81:1596-1607 (1998), 1 g, 5,43 mmol) en 30 ml de diclorometano se enfrió a 0-5 °C. A esta mezcla se añadió gota a gota durante 25 minutos tribromoborano (7,33 ml, 7,33 mmol) en 10 ml de diclorometano, y la reacción se agitó a 0-5 °C durante aproximadamente 5-10 min. Luego, la mezcla se vertió en hielo, se diluyó con diclorometano y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron en  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice en ISCO (columna de 40 g de oro con 90 % de hexanos y 10 % de diclorometano hasta 80 % de hexanos con 10 % de diclorometano y 10 % de acetato de etilo). Ambos isómeros se recolectaron al mismo tiempo para dar los materiales del título (0,720 g, 78 %) como un sólido cristalino blanco. 2-fluoro-6-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (isómero principal, no deseado) - RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 11,91 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 6,17 - 6,25 (m, 1H), 3,86 (s, 3H). 4-fluoro-2-hidroxi-6-metoxibenzaldehído (isómero secundario, deseado) - RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 12,23-12,42 (m, 1H), 10,22 (s, 1H), 6,23 - 6,27 (m, 1H), 6,13 (dd,  $J=10,96, 2,35$  Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

20

25

30

179B. 1-(6-fluoro-4-metoxibenzofuran-2-il)etanona

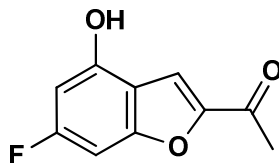


35

A una solución de una mezcla de 4-fluoro-2-hidroxi-6-metoxibenzaldehído y 2-fluoro-6-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (4,63 g, 27,2 mmol) en acetonitrilo (49,7 ml, 952 mmol), se añadió yoduro de potasio (0,903 g, 5,44 mmol), carbonato de cesio (9,75 g, 29,9 mmol) y 1-cloropropan-2-ona (2,395 ml, 28,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se trató con 0,1 equiv. de carbonato de cesio y se calentó a 60 °C durante 1 h y a 80 °C durante otra hora. La reacción se dejó durante la noche a temperatura ambiente, luego se filtró en una almohadilla pequeña de sílice y se enjuagó con acetato de etilo (aproximadamente 500 ml). El residuo obtenido después de la concentración se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ISCO, 120 g de sílice con 100 % de tolueno usando UV a 315 nm, luego, con el tiempo, la polaridad aumentó hasta 10 % de acetato de etilo). Las fracciones se evaporaron para dar una mezcla 7:1 de los isómeros deseados/no deseados que se volvió a cristalizar durante la noche con acetato de etilo. El material del título se obtuvo (0,216 g, 3,8 %) como cristales incoloros. CL (Método B): 1,928 min. CLEM (APCI) calc. para  $C_{11}H_{10}FO_3$   $[M+H]^+$   $m/z$  209,06, encontrado 209,1. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,55-7,61 (m, 1H), 6,78 - 6,99 (m, 1H), 6,46-6,53 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,55-2,60 (m, 3H).

45

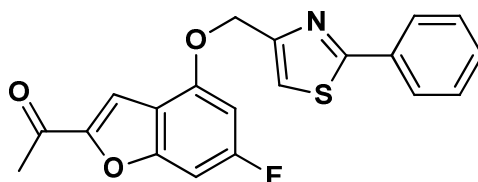
## 179C. 1-(6-fluoro-4-hidroxibenzofuran-2-il)etanona



- 5 A una solución en agitación de 1-(4,6-dimetoxibenzofuran-2-il)etanona (0. 216 g, 1,038 mmol) en clorobenceno (3,69 ml, 36,3 mmol), se añadió tricloruro de aluminio (0,277 g, 2,075 mmol). Después de calentarse durante 3 h a 85 °C, la mezcla se inactivó con hielo y HCl 1,0 N, y se extrajo con acetato de etilo (4x). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en
- 10 cromatografía en gel de sílice (BIOTAGE® 24 g, que se eluyó con un gradiente de hexanos y acetato de etilo) para dar el material del título (0,191 g, 95 %) como un sólido de color blanco. CL (Método B): 1,794 min. CLEM (APCI) calc. para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>FO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 195,05, encontrado 195,9. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,58 (s, 1H), 6,87 - 6,93 (m, 1H), 6,46 - 6,53 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 2,60 (s, 3H).

## 179D. 1-(6-fluoro-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)etanona

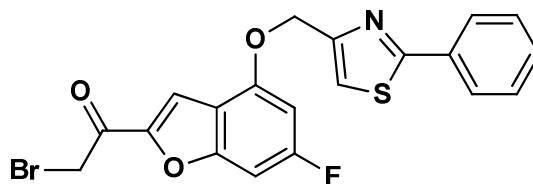
15



- Se añadió benceno a 1-(6-fluoro-4-hidroxibenzofuran-2-il)etanona (0. 178 g, 0,917 mmol); la mezcla se sometió a ultrasonido durante 30 segundos y se concentró al vacío para retirar rastros de agua en el material de inicio. Se
- 20 añadió trifenilfosfina (373 mg, 1,421 mmol), y la mezcla se secó en alto vacío durante 10 min. Se añadieron (2-feniltiazol-4-il)metanol (Ejemplo 3B, 0,175 g, 0,917 mmol) y THF (15 ml), y la mezcla se sometió a ultrasonido/se calentó durante 5 min. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (275 µl, 1,412 mmol) en THF (2 ml) durante 1 h, y la solución amarilla resultante se sometió a ultrasonido durante 15 min y se agitó durante la noche a
- 25 temperatura ambiente. La mezcla se diluyó en diclorometano, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó en cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g de oro ISCO, usando 5 % de acetato de etilo en hexanos a 40 % (incrementos del 10 %)) para dar el material del título (0,132 g, 32 %) como un sólido de color blanco. CL (Método B): 2,613 min. CLEM (APCI) calc. para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>FNO<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 368,07, encontrado 368,2. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,94-8,02 (m, 2H), 7,62-7,67 (m, 1H), 7,44-7,51 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 6,64-6,72 (m, 1H), 5,39 (d, *J*=0,78 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H).

30

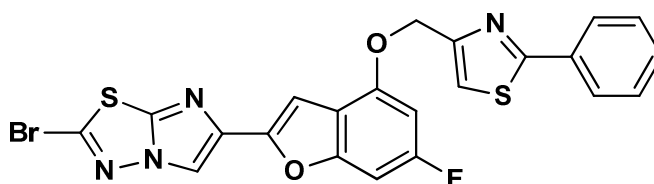
## 179E. 2-bromo-1-(6-fluoro-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)etanona



- 35 A una suspensión de 1-(6-fluoro-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)etanona (0,132 g, 0,359 mmol) en acetato de etilo (5 ml), se añadió bromuro de cobre(II) (160 mg, 0,719 mmol), y la mezcla se calentó a 80 °C durante 48 h. El sólido se filtró y se enjuagó con EtOAc. El sólido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ISCO de 12 g con diclorometano y acetato de etilo (95:5)) y dio el material del título (0,055 g, 34 %) como un sólido de color blanquecino. CL (Método B): 2,424 min. CLEM (APCI) calc. para C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>BrFNO<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 445,99, encontrado 446,0.

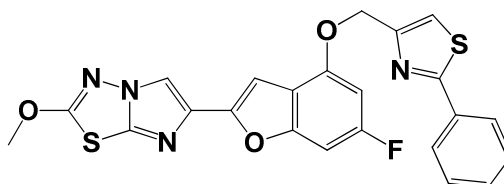
40

## 179F. 2-bromo-6-(6-fluoro-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



En un vial de presión para microondas de 2-5 ml, se añadió 2-bromo-1-(6-fluoro-4-((2-pheniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)etanona (0,035 g, 0,078 mmol) en propan-2-ol (2 ml), y luego 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (16,2 mg, 0,09 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante la noche y a 150 °C durante 1 h en un horno de microondas. La mezcla de reacción luego se vertió en una mezcla de diclorometano (8 ml) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 ml), y esto se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de oro ISCO de 12 g usando 0 a 2 % de acetato de etilo en diclorometano) para dar el material del título (0,018 g, 43 %) como un sólido de color amarillento. CL (Método B): 2,754 min. CLEM (APCI) calc. para C<sub>22</sub>H<sub>13</sub>BrFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z 526,96, encontrado 527,0.

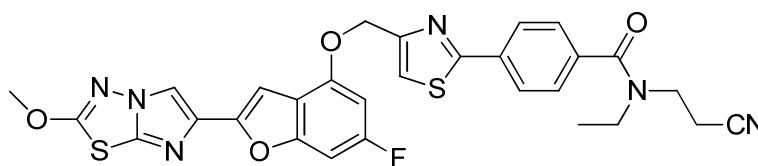
#### Ejemplo 179. 6-(6-fluoro-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



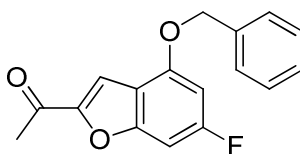
Se disolvió 2-bromo-6-(6-fluoro-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,017 g, 0,032 mmol) en diclorometano (1,3 ml) (se requerían un poco de calor y ultrasonido). Se añadió metanol (0,3 ml) y luego metóxido de sodio (14,74 µl, 0,064 mmol) de una vez. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 min, luego se inactivó con HCl 1,0 N y se agitó hasta que el color de la reacción cambió a amarillo. Luego se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y este se extrajo con diclorometano (4x). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (columna BIOTAGE® de 12 g usando de 0 a 5 % de acetato de etilo en diclorometano) para dar el material del título (0,010 g, 64 %) como un sólido de color amarillento. CL (Método A): 2,488 min. HRMS (IEN) calc. para C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z 479,0570, encontrado 479,0661. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,94-8,03 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,43 - 7,53 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,85 - 6,94 (m, 1H), 6,59 - 6,68 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,23 (s, 3H).

#### Ejemplo 180

N-(2-cianoetil)-N-etil-4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)benzamida



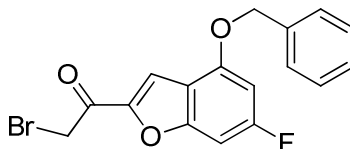
180A. 1-(4-(benciloxi)-6-fluorobenzofuran-2-il)etanona



Una solución de 1-(6-fluoro-4-hidroxibenzofuran-2-il)etanona (Ejemplo 179C, 1,00 g, 5,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se trató con carbonato de potasio anhidro (0,747 g, 5,41 mmol), luego se añadió gota a gota bromuro de bencilo (0,735 ml, 6,18 mmol) durante 5 min. La mezcla heterogénea resultante se sometió a ultrasonido durante 1 h, y la suspensión resultante se filtró, y la torta de filtro se lavó con N,N-dimetilformamida. El filtrado combinado se evaporó hasta secarse, y el residuo se dividió en acetato de etilo y bicarbonato de sodio

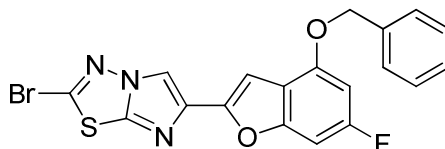
acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de diclorometano en hexano) para dar 1,33 g (91 %) del material del título como un sólido de color blanco. CL (Método A): 2,334 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{17}H_{14}FO_3$   $[M+H]^+$   $m/z$  285,0927; encontrado 285,0927. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 7,59 (s, 1H), 7,33-7,49 (m, 5H), 6,76-6,94 (m, 1H), 6,51-6,58 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,54 (s, 3H).

180B. 1-(4-(benciloxi)-6-fluorobenzofuran-2-il)-2-bromoetanona



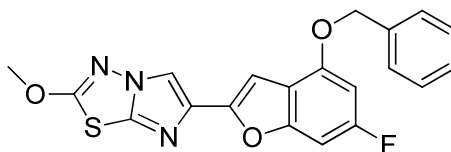
10 A un matraz equipado con una barra agitadora magnética y purgado con una atmósfera de nitrógeno se añadió THF seco (35 ml) y, luego, bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF, 6,30 ml, 6,30 mmol). La mezcla se enfrió a  $-78^\circ C$ , y se añadió gota a gota clorotrimetilsilano (0,771 ml, 6,04 mmol) durante 2 min. Después de 5 min, se añadió gota a gota una solución de 1-(4-(benciloxi)-6-fluorobenzofuran-2-il)etanona (1,492 g, 5,25 mmol) en THF seco (14 ml) durante 10 min, y la mezcla resultante se agitó a  $-78^\circ C$  durante 30 min. Luego se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla se calentó a aproximadamente  $10^\circ C$  durante 20 min. La mezcla de reacción se inactivó agregando a una mezcla fría de acetato de etilo (300 ml), bicarbonato de sodio acuoso saturado (40 ml) y hielo. La fase orgánica se separó rápidamente, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío para obtener el sililenoéter como un aceite transparente. Este aceite se coevaporó con tolueno (10 ml, 2 mbar) antes de que se absorbiera en tetrahidrofurano seco (35 ml). La mezcla se enfrió a  $-35^\circ C$  en nitrógeno, se trató con bicarbonato de sodio sólido (30 mg) y luego N-bromosuccinimida (0,981 g, 5,51 mmol), que se añadió en porciones pequeñas durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a  $5^\circ C$  durante 3,5 h y luego se inactivó mediante la adición de acetato de etilo (400 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (40 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se evaporó para dar un sólido de color blanco. La cromatografía en gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de diclorometano en hexano) dio 1,509 g (79 %) del material del título como un sólido de color amarillo. CL (Método A): 2,282 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{17}H_{13}BrFO_3$   $[M+H]^+$   $m/z$  363,0032; encontrado 363,004. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 7,75 (d,  $J = 0,78$  Hz, 1H), 7,35-7,51 (m, 5H), 6,91 (m, 1H), 6,58 (dd,  $J = 11,35, 1,96$  Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,37 (s, 2H).

30 180C. 6-(4-(benciloxi)-6-fluorobenzofuran-2-il)-2-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



35 Una mezcla de 1-(4-(benciloxi)-6-fluorobenzofuran-2-il)-2-bromoetanona (1,07 g, 2,95 mmol) y 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (0,610 g, 3,39 mmol) en isopropanol (80 ml) se calentó en un recipiente a presión cerrado herméticamente a  $80^\circ C$  durante 18 h. La mezcla heterogénea resultante luego se calentó en un reactor de microondas a  $150^\circ C$  durante 30 min. La mezcla de reacción enfriada se dividió con diclorometano-bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de acetato de etilo en diclorometano) para dar 0,740 g (57 %) del material del título como un sólido. CL (Método A): 2,456 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{19}H_{12}BrFN_3O_2S$   $[M+H]^+$   $m/z$  443,9818; encontrado 443,9834. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 8,09 (s, 1H), 7,32-7,54 (m, 5H), 7,21 (s, 1H), 6,86-6,91 (m, 1H), 6,52-6,59 (m, 1H), 5,21 (s, 2H).

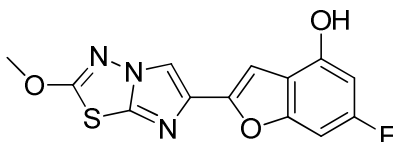
45 180D. 6-(4-(benciloxi)-6-fluorobenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



50 Una suspensión de 6-(4-(benciloxi)-6-fluorobenzofuran-2-il)-2-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,740 g, 1,666 mmol) en una mezcla de diclorometano (30 ml) y metanol (10 ml) se trató a  $22^\circ C$  con metóxido de sodio (25 % en peso en MeOH, 1,01 ml, 4,45 mmol), agregado en una porción. Después de 30 min, la mezcla de reacción transparente se inactivó mediante la adición de 5 ml de ácido clorhídrico 1 N, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se dividió en diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se

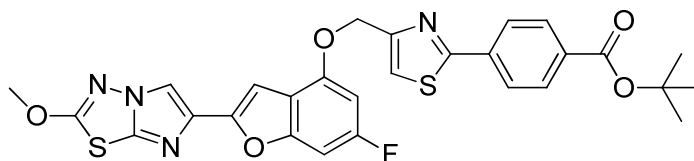
separó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. La cromatografía del residuo en gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de acetato de etilo en diclorometano) dio 0,480 g (82 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. CL (Método A): 2,477 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{20}H_{15}FN_3O_3S$   $[M+H]^+$   $m/z$  396,0818; encontrado 396,0862. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 7,88 (s, 1H), 7,32-7,55 (m, 5H), 7,13 (s, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,22 (s, 3H).

180E. 6-fluoro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol



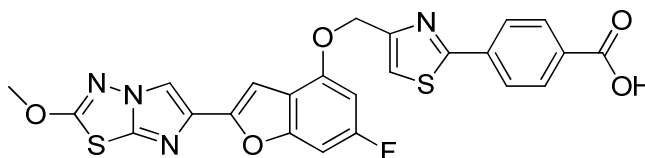
Una mezcla de 6-(4-(benciloxi)-6-fluorobenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,480 g, 1,21 mmol) y pentametilbenceno (1,26 g, 8,50 mmol) en diclorometano (75 ml) se enfrió a  $-78^\circ C$  en nitrógeno y se trató con tricloruro de boro (1 M en DCM, 3,5 ml, 3,5 mmol), que se añadió gota a gota durante 2 min. La mezcla resultante se agitó a  $-78^\circ C$  durante 40 min y luego se inactivó mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado (45 ml). Se retiró baño de enfriamiento, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La suspensión resultante se filtró, y la torta de filtro se lavó sucesivamente con agua y diclorometano, y luego se secó al vacío (en pentóxido de fósforo) para dar 0,363 g (98 %) del compuesto del título como un sólido de color tostado. CL (Método A): 2,096 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{13}H_9FN_3O_3S$   $[M+H]^+$   $m/z$  306,0349; encontrado 306,0369. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm: 10,51 (amplio s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,90-6,99 (m, 1H), 6,42-6,52 (m, 1H), 4,21 (s, 3H).

180F. 4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)benzoato de *tert*-butilo



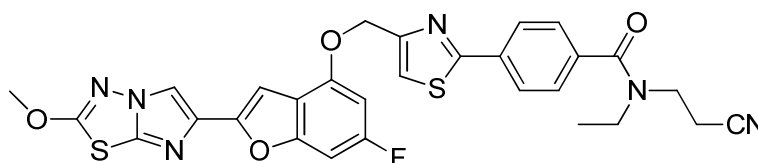
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 36. CL (Método A): 2,689 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{28}H_{24}FN_4O_5S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  579,1172; encontrado 579,1159. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 7,99-8,11 (m, 4H), 7,89 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,88-6,94 (m, 1H), 6,63 (dd,  $J=11,35, 1,96$  Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 1,63 (s, 9H).

180G. Ácido 4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)benzoico



A una solución de 4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)benzoato de *tert*-butilo (0,345 g, 0,596 mmol) en diclorometano (6 ml), se añadió ácido trifluoroacético (3 ml), y la mezcla homogénea de color amarillento se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Luego, los volátiles se evaporaron a presión reducida, y el residuo sólido resultante se trituró con diclorometano, se filtró y se secó al vacío para dar 0,272 g (87 %) del compuesto del título como un sólido de color beis. CL (Método A): 2,428 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{24}H_{16}FN_4O_5S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  523,0546; encontrado 523,0541. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm: 8,46 (s, 1H), 8,00-8,13 (m, 5H), 7,18 (d,  $J=9,00$  Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,99-7,06 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,20 (s, 3H).

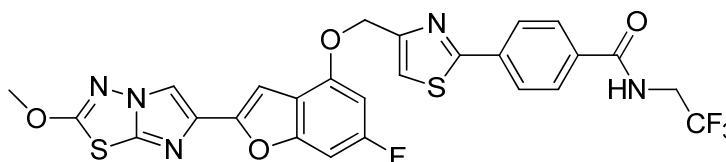
**Ejemplo 180. N-(2-cianoetil)-N-etil-4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)benzamida**



Una solución de ácido 4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metoxiidiazol[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)benzoico (0,040 g, 0,077 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se trató con diisopropiletamina (0,067 ml, 0,383 mmol), y luego con 3-(etilamino)propanonitrilo (0,0083 g, 0,084 mmol). Luego se añadió HATU (0,032 g, 0,084 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los volátiles luego se evaporaron al vacío, y el residuo se dividió en cloroformo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío. La cromatografía del residuo en gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de acetato de etilo en cloroformo) dio 0,034 g (74 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. CL (Método A): 2,374 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{29}H_{24}FN_6O_4S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  603,1285; encontrado 603,1286. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 8,05 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,43 (d,  $J=0,78$  Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,91 (d,  $J=8,61$  Hz, 1H), 6,63 (dd,  $J=11,54, 1,76$  Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,74 (amplio s, 2H), 3,46 (amplio s, 2H), 2,87 (amplio s, 2H), 1,21 (amplio s, 3H).

### Ejemplo 181

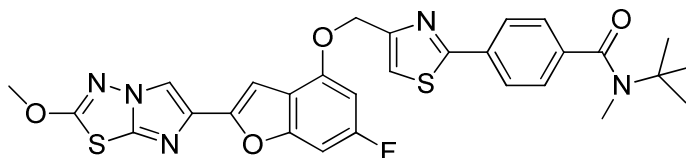
4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metoxiidiazol[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 180. CL (Método A): 2,369 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{26}H_{18}F_4N_5O_4S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  604,0736; encontrado 604,0725. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm: 9,24 (t,  $J=6,26$  Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,06-8,14 (m, 2H), 7,98-8,06 (m, 3H), 7,18 (d,  $J=7,83$  Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (dd,  $J=12,13, 1,96$  Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 4,04-4,17 (m, 2H).

### Ejemplo 182

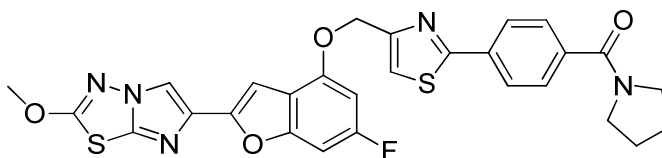
N-(*tert*-butil)-4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metoxiidiazol[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N-metilbenzamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 180. CL (Método A): 2,391 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{29}H_{27}FN_5O_4S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  592,1489; encontrado 592,1500. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 7,88-7,94 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,83 (dd,  $J=8,61, 0,78$  Hz, 1H), 6,55 (dd,  $J=11,35, 1,96$  Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

### Ejemplo 183

4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metoxiidiazol[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)fenil(pirrolidin-1-il)metanona



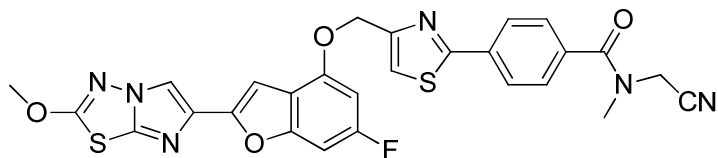
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 180. CL (Método A): 2,307 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{28}H_{23}FN_5O_4S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  576,1176; encontrado 576,1159. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 8,02 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,91 (d,  $J=8,61$  Hz, 1H), 6,63 (dd,  $J=11,35, 1,96$  Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,68 (t,  $J=6,85$  Hz, 2H), 3,47 (t,  $J=6,46$  Hz, 2H), 1,84 - 2,05 (m, 4H).



**Ejemplo 184**

N-(cianometil)-4-(((6-fluoro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N-metilbenzamida

5

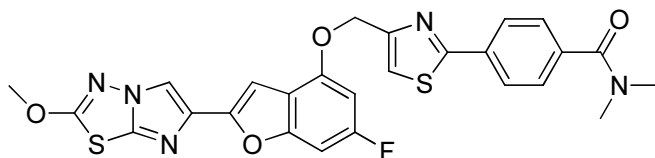


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 180. CL (Método A): 2,274 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{27}H_{20}FN_6O_4S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  575,0972; encontrado 575,0963. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 8,07 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,91 (dd,  $J=$  8,61, 0,78 Hz, 1H), 6,62 (dd,  $J=$  11,35, 1,96 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,49 (amplio s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,20 (s, 3H).

10

**Ejemplo 185**

15 4-4-(((6-fluoro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida

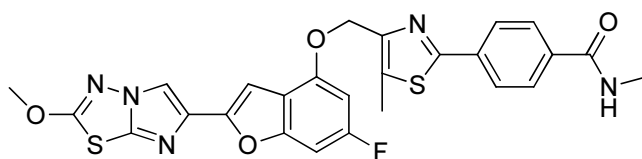


20 El compuesto del título se preparó de 6-fluoro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 180E) y 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida (Ejemplo 36B) de acuerdo con el Método general descrito en el Ejemplo 36. CL (Método A): 2,327 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{26}H_{21}FN_5O_4S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  550,1019; encontrado: 550,0999. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 8,02 (m, 2 H), 7,89 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,91 (d,  $J=$  8,61 Hz, 1H), 6,63 (d,  $J=$  11,35 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,15 (amplio s, 3H), 3,02 (amplio s, 3H).

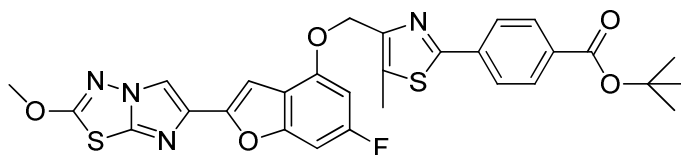
25

**Ejemplo 186**

30 4-4-(((6-fluoro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)-N-metilbenzamida



35 186A. 4-4-(((6-fluoro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)benzoato de *tert*-butilo

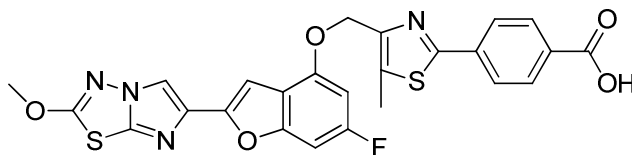


40 El compuesto del título se preparó de 6-fluoro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 180E) y *tert*-4-(4-(hidroximetil)-5-metiltiazol-2-il)benzoato de butilo (Ejemplo 45D) de acuerdo con el Método general descrito en el Ejemplo 180F. CL (Método A): 2,788 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{29}H_{26}FN_4O_5S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  593,1329; encontrado 593,1318. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 8,02-8,07 (m, 2H), 7,93-7,99 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,89 (dd,  $J=$  8,61, 0,78 Hz, 1H), 6,73 (dd,  $J=$  11,74, 1,96 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,62 (s, 9H).

45

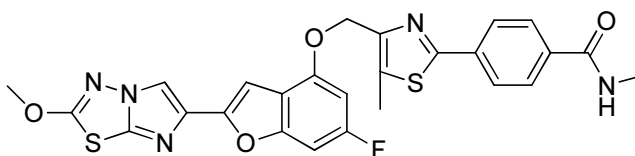
186B. Ácido 4-4-(((6-fluoro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-

il)benzoico



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método de desprotección general descrito en el Ejemplo 180G. CL (Método A): 2,436 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{25}H_{18}FN_4O_5S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  537,0703; encontrado 537,0696. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 13,14 (amplio s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,99-8,08 (m, 4H), 7,14-7,21 (m, 1H), 6,99-7,09 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

10 **Ejemplo 186.** 4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metoximidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)-N-metilbenzamida

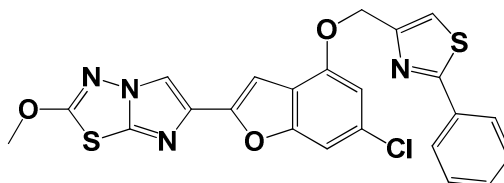


15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método de acoplamiento de amida general descrito en el Ejemplo 180. CL (Método A): 2,389 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{26}H_{20}FN_5O_4S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  549,0941; encontrado 550,1029. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 7,98 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,89 (d,  $J = 8,61$  Hz, 1H), 6,72 (dd,  $J = 11,54, 1,76$  Hz, 1H), 6,15 (amplio s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,05 (d,  $J = 5,09$  Hz, 3H), 2,59 (s, 3H).

20

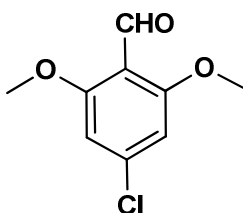
**Ejemplo 187**

6-(6-cloro-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



25

187A. 4-cloro-2,6-dimetoxibenzaldehído

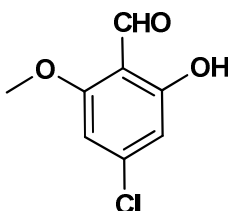


30

Una solución de 1-cloro-3,5-dimetoxibenceno (5 g, 29,0 mmol) y TMEDA (4,37 ml, 29,0 mmol) en éter dietílico (100 ml, 962 mmol) a  $-78$  °C en una atmósfera de  $N_2$  se cargó con BuLi (19,91 ml, 31,9 mmol) gota a gota durante un período de 30 minutos usando una bomba de jeringa. Después de agitar durante 4 horas a  $-78$  °C, se añadió DMF, y la mezcla de reacción se continuó agitando durante 1,5 horas, después de lo cual se añadió HCl 1 N (~30 ml) (a  $-78$  °C). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante ISCO usando hexanos / EtOAc como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron hasta secarse para dar el material del título (1,97 g, 9,82 mmol, 33,9 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. CL (Método B): 1,924 min. CLEM (APCI) calc. para  $C_9H_{10}ClO_3$   $[M+H]^+$   $m/z$  201,03, encontrado 201,0. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 10,28 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 3,86 (s, 6H).

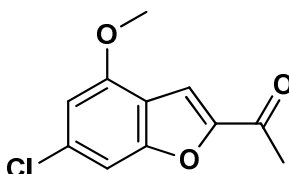
40

## 187B. 4-cloro-2-hidroxi-6-metoxibenzaldehído



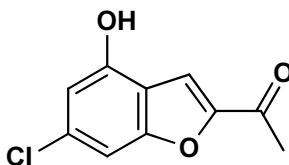
5 A una solución en agitación de 4-cloro-2,6-dimetoxibenzaldehído (1,95 g, 9,72 mmol) en DCM (20 ml, 311 mmol) a -78 °C, se añadió lentamente tribromuro de boro (9,72 ml, 9,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10 minutos, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora mientras se monitoreaba el progreso de la reacción mediante CLEM. Una vez que se consumió la totalidad del material de inicio, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse para dar el material del título (1,79 g, 9,59 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido púrpura. CL (Método B): 2,199 min. CLEM (APCI) calc. para C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 187,02, encontrado 187,0. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 11,89 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 6,75 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,66 (m, 1H), 3,91 (s, 1H).

## 187C. 1-(6-cloro-4-metoxibenzofuran-2-il)etanona



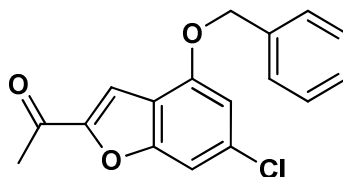
15 Una solución en agitación de 4-cloro-2-hidroxi-6-metoxibenzaldehído (1,79 g, 9,59 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml, 9,59 mmol) se cargó con carbonato de cesio (3,75 g, 11,51 mmol) y 1-cloropropan-2-ona (0,975 ml, 11,51 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un recipiente cerrable herméticamente a 65 °C durante 7 horas, se filtró en un papel de filtro Whatman para retirar los insolubles enjuagándola con DCM, y luego se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante ISCO usando hexanos / EtOAc como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para dar el material del título (1,43 g, 6,37 mmol, 66 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. CL (Método A): 1,952 min. CLEM (APCI) calc. para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 225,03, encontrado 225,0. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,94 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

## 187D. 1-(6-cloro-4-hidroxibenzofuran-2-il)etanona



20 Una solución en agitación de 1-(6-cloro-4-metoxibenzofuran-2-il)etanona (1,43 g, 6,37 mmol) en clorobenceno (15 ml, 148 mmol), se añadió cloruro de aluminio (3,40 g, 25,5 mmol) en porciones durante un periodo de 10 minutos. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 40 minutos, luego se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo picado (la barra agitadora se enjuagó con EtOAc). Esto se agitó durante 30 minutos, luego se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante ISCO usando hexanos / EtOAc como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para dar el material del título (1,18 g, 5,60 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido de color pardo claro. CL (Método A): 1,783 min. CLEM (APCI) calc. para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 211,02, encontrado 211,0. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 11,01 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 2,52 (s, 3H).

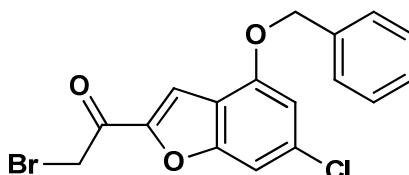
## 187E. 1-(4-(benciloxi)-6-clorobenzofuran-2-il)etanona



- 5 Una solución en agitación de 1-(6-cloro-4-hidroxibenzofuran-2-il)etanona (1,18 g, 5,60 mmol) en DMF seco (10 ml, 129 mmol) a temperatura ambiente se cargó con  $K_2CO_3$  (0,774 g, 5,60 mmol) y DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas, luego se dividió en acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante ISCO usando hexanos / EtOAc como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para dar el material del título (1,57 g, 5,22 mmol, 93 % de rendimiento) como un aceite de color ámbar. CL (Método B): 2,420 min. CLEM (APCI) calc. para  $C_{17}H_{14}ClO_3$   $[M+H]^+$   $m/z$  301,06, encontrado 301,0. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,00 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,44 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,10 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 2,54 (s, 3H).

## 187F. 1-(4-(benciloxi)-6-clorobenzofuran-2-il)-2-bromoetanona

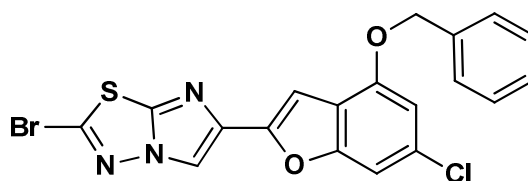
15



- 20 Un matraz de fondo redondo, de 200 ml secado al fuego, equipado con una barra agitadora y en una atmósfera de nitrógeno se cargó con THF anhidro (12 ml) y luego con bis(trimetilsilil)amida de litio (6,22 ml, 6,22 mmol). La mezcla se enfrió a  $-78$  °C y se trató con una solución de 1-(4-(benciloxi)-6-clorobenzofuran-2-il)etanona (1,56 g, 5,19 mmol) en THF (lavado de 6 ml + 2 ml), que se añadió gota a gota durante 10 minutos a través de una bomba de jeringa. La mezcla resultante se agitó a  $-78$  °C durante 45 minutos y luego se cargó con trimetilclorosilano (0,769 ml, 6,02 mmol), que se añadió gota a gota durante 5 minutos a través de una bomba de jeringa, y luego se agitó durante otros 20 minutos. El baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla se calentó a  $+10$  °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con una mezcla de acetato de etilo frío (80 ml),  $NaHCO_3$  sat. (12 ml) y hielo. La fase orgánica se secó ( $MgSO_4$ ), mientras se agitaba durante ~5 minutos para retirar todo rastro de agua, se filtró y se concentró hasta secarse para dar el sililenoéter como un aceite de color amarillo que se coevaporó con tolueno (4 ml). El sililenoéter se disolvió en THF seco (20 ml), se enfrió a  $-30$  °C (usando un baño de enfriamiento hecho de 1:1  $CaCl_2$ : agua usando hielo seco; el baño se estabiliza a alrededor -de 30 a  $-45$  °C) y se trató con  $NaHCO_3$  (~50 mg) y luego N-bromosuccinimida (0,923 g, 5,19 mmol), que se añadió en pequeñas porciones durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó a  $0$  °C durante 2 horas (controlado mediante CLEM) y luego se inactivó mediante la adición de acetato de etilo (100 ml) y  $NaHCO_3$  sat. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó para obtener un sólido naranja que se purificó mediante ISCO usando hexanos / EtOAc como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para dar el material del título 1,48 g, 3,51 mmol, 67,6 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo. CL (Método B): 2,528 min. CLEM (APCI) calc. para  $C_{17}H_{13}BrClO_3$   $[M+H]^+$   $m/z$  378,97, encontrado 379,0.

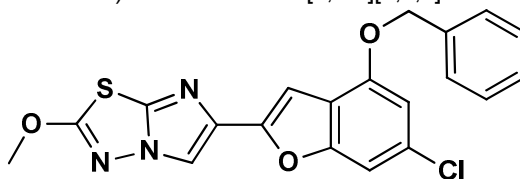
## 187G. 6-(4-(benciloxi)-6-clorobenzofuran-2-il)-2-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

40



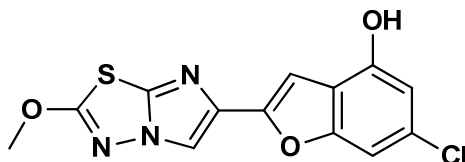
- 45 Un recipiente cerrable herméticamente se cargó con 1-(4-(benciloxi)-6-clorobenzofuran-2-il)-2-bromoetanona (1,48 g, 3,51 mmol), 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (0,632 g, 3,51 mmol) e IPA (25 ml, 324 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a  $80$  °C durante 6 horas, luego se calentó en el microondas a  $150$  °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó reposar durante 1 hora, y el material insoluble se filtró y se enjuagó con MeOH para dar el producto deseado como un sólido de color pardo (1,19 g, 2,58 mmol, 73,6 % de rendimiento). CL (Método A): 2,549 min. CLEM (APCI) calc. para  $C_{19}H_{12}BrClN_3O_2S$   $[M+H]^+$   $m/z$  459,95, encontrado 460,0. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,74 (s, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,45 - 7,34 (m, 4H), 7,17 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 7,02 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 5,32 (s, 2H).

187H. 6-(4-(benciloxi)-6-clorobenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



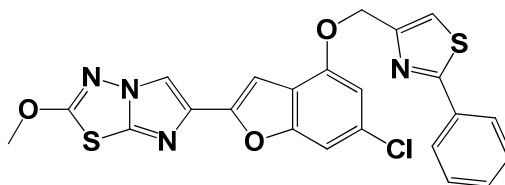
A una solución en agitación de 6-(4-(benciloxi)-6-clorobenzofuran-2-il)-2-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (1,18 g, 2,56 mmol) en DCM (40 ml, 622 mmol) y metanol (10 ml, 247 mmol), se añadió metóxido de sodio (1,164 ml, 5,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h 15 min mientras se controlaba mediante TLC (7:3 hexanos : EtOAc). La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se trituró con MeOH (ultrasonido), y el material sólido se filtró, se enjuagó con MeOH y se aspiró seco para dar el compuesto deseado como un sólido de color pardo (859 mg, 2,086 mmol, 81 % de rendimiento). CL (Método A): 2,478 min. CLEM (APCI) calc. para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 412,05, encontrado 412,0. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,50 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,21 (s, 3H).

187I. 6-cloro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol



Una solución en agitación de 6-(4-(benciloxi)-6-clorobenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,85 g, 2,064 mmol) y pentametilbenceno (2,142 g, 14,45 mmol) en DCM en una atmósfera de N<sub>2</sub> se enfrió a -78 °C después de lo cual se añadió gota a gota tricloruro de boro (5,16 ml, 5,16 mmol) durante ~4 minutos. La reacción se controló mediante TLC usando 1:1 hexanos-EtOAc como eluyente. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, después de lo cual se añadió una mezcla de agua (40 ml) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 ml) (a -78 °C), y la mezcla se agitó hasta alcanzar temperatura ambiente (se retiró del baño de enfriamiento). El precipitado sólido se filtró y se enjuagó con éter dietílico, luego se secó durante la noche para dar el material del título (441 mg, 1,371 mmol, 66,4 % de rendimiento) como un sólido de color beis. El filtrado se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante ISCO usando DCM / EtOAc como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para dar el material del título (25 mg, 0,078 mmol, 3,77 % de rendimiento) como un sólido de color beis. CL (Método A): 2,167 min. CLEM (APCI) calc. para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 322,00, encontrado 322,0. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 10,50 (amplio s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,17 (dd, *J* = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 4,21 (s, 3H).

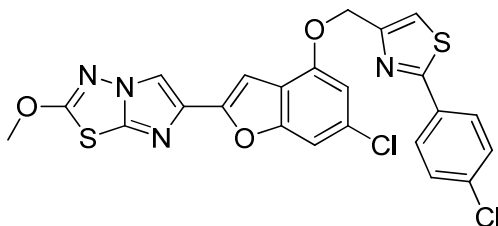
**Ejemplo 187. 6-(6-cloro-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**



A un matraz de fondo redondo, de 100 ml secado al fuego, que contenía 6-cloro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (0,025 g, 0,078 mmol) y (2-feniltiazol-4-il)metanol (Ejemplo 3B, 37,2 mg, 0,194 mmol) en THF seco (4 ml), se añadió tributilfosfina (0,050 ml, 0,194 mmol). La solución resultante se cargó con una solución de ADDP (0,049 g, 0,194 mmol) en THF (1 ml) que se añadió gota a gota durante 30 minutos a través de una bomba de jeringa. Después de agitar durante 1,5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y luego se lavó con HCl 1 N, NaHCO<sub>3</sub> sat., agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y luego se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante ISCO usando de 0 a 10 % de éter dietílico en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para dar el material del título como un sólido de color beis (0,020 g, 0,040 mmol, 52,0 % de rendimiento). CL (Método A): 2,534 min. CLEM (APCI) calc. para C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 495,03, encontrado 495,0. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,49 (s, 1H), 7,99 - 7,96 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 3H), 7,40 (dd, *J* = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 0,4, 1,6 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,21 (s, 3H).

**Ejemplo 188**

6-(6-cloro-4-((2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

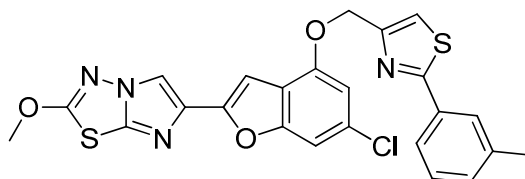


5

Una suspensión de 6-cloro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 187I, 0,030 g, 0,093 mmol) y 2-(bromometil)-4-(4-clorofenil)tiazol (0,0404 g, 0,140 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se mantuvo al vacío (10 mbar) durante 5 min. El matraz luego se purgó con nitrógeno, y se añadió carbonato de potasio anhidro en polvo recién obtenido (0,105 g, 0,756 mmol) de una sola vez. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla heterogénea se inactivó con ácido clorhídrico 1 N (1 ml) después de lo cual se añadieron agua y MeOH. El material sólido se filtró, y la torta de filtro se enjuagó con agua, metanol y acetonitrilo para obtener un sólido de color beis. El material sólido se disolvió en DCM con una pequeña cantidad de metanol, luego se absorbió en una precolumna en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash (0-100 % EtOAc-diclorometano). El producto obtenido se liofilizó de acetonitrilo-agua para dar el compuesto del título como un sólido de color beis amorfo (0,031 g, 0,059 mmol, 62,8 %). CL (Método F): 2,714 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{23}H_{15}Cl_2N_4O_3S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  528,9963, encontrado 528,9954. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,47 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,12 (d,  $J$  = 0,8 Hz, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,20 (s, 3H).

10

15

**Ejemplo 189**6-(6-cloro-4-((2-(*m*-tolil)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

25

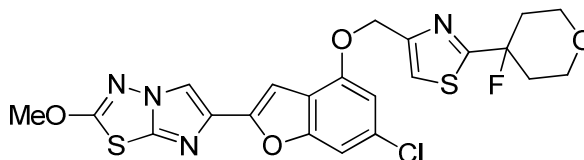
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 188 para obtener un sólido. CL (Método F): 2,687 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{24}H_{18}ClN_4O_3S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  509,0509, encontrado 509,0512. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,49 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1H), 7,14 (d,  $J$  = 0,8 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

30

**Ejemplo 190**

(6-(6-cloro-4-((2-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

35



40

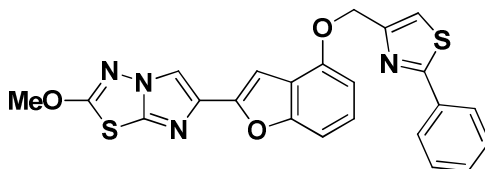
A una solución de 4-(bromometil)-2-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol (Ejemplo 119C, 0,016 g, 0,057 mmol) en DMF (1,5 ml), se añadió 6-cloro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 187I, 0,017 g, 0,052 mmol), y luego, carbonato de potasio en polvo recién obtenido (0,022 g, 0,156 mmol). La mezcla se agitó en un vial cerrado herméticamente a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con agua, y la mezcla resultante se filtró, y la torta de filtro se lavó con  $NH_4Cl$  acuoso saturado y luego con agua. El residuo húmedo se absorbió en DCM, y la solución se lavó ( $NaHCO_3$  acuoso saturado), se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se evaporó para dar una goma. La cromatografía flash (Isco/ 0-30 % EtOAc-DCM) dio 6-(6-cloro-4-((2-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,012 g, 44,4 %) como un sólido. CL (Método A): 2,483 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{22}H_{19}ClFN_4O_4S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  521,052; encontrado 521,053. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,46 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,36 (amplio s, 1H), 7,08 (d,  $J$  = 1,57 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,17

45

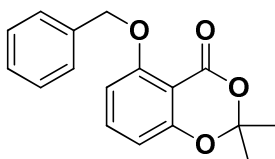
(s, 3H), 3,81 (m, 2H), 3,67 (dt,  $J = 1,96, 10,96$  Hz, 2H), 2,33-2,16 (m, 2H), 2,05 (m, 2H).

### Ejemplo 191

5 2-metoxi-6-(4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

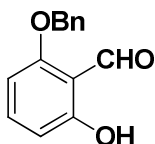


10 191A. 5-(benciloxi)-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-ona



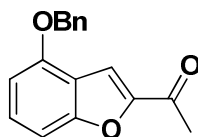
Una solución de 5-hidroxi-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-ona (6,00 g, 30,9 mmol) (Hadfield, A. et al., *Synthetic Communications*, 24(7):1025-1028 (1994)) en *N,N*-dimetilformamida (35 ml) se trató con carbonato de potasio anhidro en polvo (5,15 g, 37,26 mmol) que se añadió de una sola vez. La mezcla resultante se agitó al vacío durante 10 min y luego se purgó con nitrógeno. El matraz de reacción se colocó en un baño de agua (22 °C) y se trató con bromuro de bencilo (5,55 g, 32,16 mmol), que se añadió gota a gota durante 15 min. La mezcla resultante se agitó a 22 °C durante 18 h. El sólido formado se filtró y se lavó con *N,N*-dimetilformamida. El filtrado se evaporó al vacío, y el aceite residual se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N frío, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Después de secarse en sulfato de magnesio anhidro, la evaporación del disolvente dio un jarabe espeso. La cromatografía en gel de sílice (4 x 13 cm, elución con tolueno - acetato de etilo 0 - 5 %) dio 8,78 g (100 % de rendimiento) del material del título como un sólido de color blanco. CL (Método A): 1,982 min. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ ppm: 1,69 (s, 6H), 5,23 (s, 2H), 6,53 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,62 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,24 - 7,3 (m, 1H), 7,34 - 7,4 (m, 3 H), 7,52 (d amplio,  $J = 7,4$  Hz 2H).

191B. 2-(benciloxi)-6-hidroxibenzaldehído



Una solución de 5-(benciloxi)-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-ona (4,00 g, 14,07 mmol) en diclorometano (80 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con una solución de hidruro de diisobutilaluminio (6,00 g, 42,2 mmol) en tolueno (40 ml), que se añadió gota a gota durante 20 min. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de metanol (5 ml), que se añadió gota a gota durante 15 min, y luego ácido clorhídrico 4 N (20 ml), que se añadió gota a gota durante 15 min. El baño de enfriamiento se retiró, se añadieron 80 ml adicionales de ácido clorhídrico 4 N durante 10 min, y la mezcla se agitó vigorosamente a 22 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El aceite resultante se sometió a cromatografía en gel de sílice (4 x 10 cm, tolueno de elución) para dar 2,25 g (70 % de rendimiento) del material del título como un sólido de color amarillo pálido. CL (Método A): 2,219 min. HRMS (IEN) calc. para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> *m/z* 229,0859, encontrado 229,0859. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ ppm: 5,12 (s, 2H), 6,43 (d,  $J = 8,25$  Hz, 1H), 6,52 (d,  $J = 8,46$  Hz, 1H), 7,34 - 7,4 (m, 6 H), 10,39 (s, 1H), 11,95 (s, 1H).

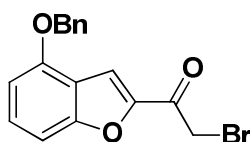
191C. 1-(4-(benciloxi)benzofuran-2-il)etanona



Una solución de 2-(benciloxi)-6-hidroxibenzaldehído (11,10 g, 48,63 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (120 ml) se

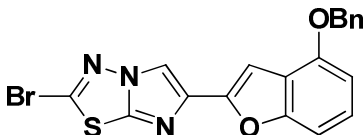
trató con carbonato de cesio anhidro en polvo (15,8 g, 48,63 mmol), que se añadió de una vez. La mezcla resultante se agitó al vacío durante 10 min y luego se purgó con nitrógeno. El matraz de reacción se colocó en un baño de agua (22 °C) y se trató con cloroacetona (4,65 ml, 58,4 mmol), que se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla resultante luego se agitó a 22 °C durante 18 h (la TLC indicó que no hubo aldehído de inicio restante, y se formó el intermedio aldehído alquilado). La mezcla de reacción luego se mantuvo al vacío (10 mbar) durante 15 min para retirar cualquier cloroacetona sin reaccionar y luego se purgó con nitrógeno. Luego se añadió carbonato de cesio anhidro (1,0 g, 3,1 mmol), y la mezcla se calentó a 55 °C y se agitó durante 40 h (se añadió más carbonato de cesio, 1 g, después de 24 h y 32 h) hasta que se completó la conversión del intermedio aldehído alquilado en benzofurano, según se controló mediante TLC. El sólido se filtró y se lavó con *N,N*-dimetilformamida. El filtrado se evaporó al vacío, y el aceite residual se diluyó con acetato de etilo (400 ml), se lavó con ácido clorhídrico frío 0,1 N, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Después de secarse en sulfato de magnesio anhidro, la evaporación del disolvente dio un jarabe espeso. La cromatografía en gel de sílice (4,5 x 12 cm, elución con tolueno - acetato de etilo 2 - 4 %) dio 11,67 g (90 % de rendimiento) del benzofurano del título como un sólido de color amarillo claro. La recristalización de una mezcla de acetato de etilo (40 ml) y hexano (40 ml) dio prismas incoloros (10,50 g). CL (Método A): 2,162 min. HRMS (IEN) calc. para  $C_{17}H_{15}O_3$   $[M + H]^+$   $m/z$  267,1016, encontrado 267,1022. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 600 MHz)  $\delta$  ppm: 2,56 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 6,73 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,17 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,3 - 7,5 (m, 6H), 7,63 (s, 1H).

191D. 1-(4-(benciloxi)benzofuran-2-il)-2-bromoetana



Un matraz de tres bocas, de 250 ml se equipó con una barra agitadora magnética, se purgó con una atmósfera de nitrógeno y se cargó con tetrahidrofurano anhidro (40 ml), y luego con 21,6 ml (21,6 mmol) de una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano. La mezcla se enfrió a -78 °C y se trató con una solución de 1-(4-(benciloxi)benzofuran-2-il)etana (5,00 g, 18,77 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), que se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 45 min. Luego se añadió gota a gota clorotrimetilsilano (2,74 ml, 21,6 mmol) durante 5 min, y la solución resultante se agitó a -78 °C durante otros 20 min. El baño de enfriamiento luego se retiró, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición a una solución fría de acetato de etilo (300 ml), bicarbonato de sodio saturado (40 ml) y hielo. La fase orgánica se secó rápidamente en sulfato de magnesio anhidro (agitación magnética) y se evaporó al vacío para obtener el sililenoéter como un aceite que se coevaporó con tolueno (20 ml). El sililenoéter se disolvió en tetrahidrofurano seco (80 ml), se enfrió a -25 °C y se trató con bicarbonato de sodio sólido (0,10 g), y luego *N*-bromosuccinimida (3,34 g, 18,8 mmol), que se añadió en pequeñas porciones durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C durante 2 h y luego se inactivó mediante la adición de acetato de etilo (350 ml) y bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se evaporó para dar un aceite de color naranja. La cromatografía en gel de sílice (4,5 x 12 cm, elución con tolueno - acetato de etilo 0 - 1 %) dio 6,13 g de la bromometilcetona del título como un sólido de color amarillo. La recristalización de acetato de etilo (20 ml) y hexano (40 ml) dio prismas de color amarillo pálido (4,93 g, 76 % de rendimiento). CL (Método A): 2,215 min. HRMS (IEN) calc. para  $C_{17}H_{14}BrO$   $[M + H]^+$   $m/z$  345,0121, encontrado 345,0109. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 600 MHz)  $\delta$  ppm: 4,39 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,75 (d,  $J = 7,86$  Hz, 1H), 7,17 (d,  $J = 8,25$  Hz, 1H), 7,34 - 7,46 (m, 6H), 7,78 (s, 1H).

191E. 6-(4-(benciloxi)benzofuran-2-il)-2-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



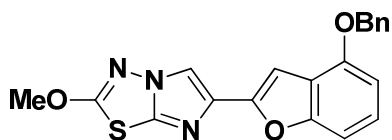
Una mezcla de 1-(4-(benciloxi)benzofuran-2-il)-2-bromoetana (3,00 g, 8,69 mmol) y 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1,80 g, 10,0 mmol) en isopropanol (100 ml) se calentó en un matraz de presión equipado con una barra agitadora magnética a 80 °C durante 20 h (homogénea después de 20 min y se formó un precipitado después de 2 h). La mezcla enfriada luego se transfirió a cinco viales de 20 ml para microondas y se calentó en un aparato de microondas a 150 °C durante 30 min. Cada vial se diluyó con diclorometano (250 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (25 ml) y salmuera (25 ml), y se secó en sulfato de magnesio anhidro. Las fracciones se combinaron y se concentraron al vacío. La cromatografía del sólido residual de color pardo naranja en gel de sílice (4 x 10 cm, elución lenta con diclorometano) dio 2,82 g del imidazotiadiazol del título contaminado con 1-(4-(benciloxi)benzofuran-2-il)etana. El material sólido se trituró con acetato de etilo (15 ml), se filtró, se lavó con acetato de etilo (10 ml) y se secó al vacío para obtener 2,37 g (64 % de rendimiento) del imidazotiadiazol puro del



título como un sólido de color blanquecino que se usa como tal en la siguiente etapa. CL (Método A): 2,425 min. HRMS (IEN) calc. para  $C_{19}H_{13}BrN_3O_2S$   $[M + H]^+$   $m/z$  425,9906, encontrado 425,9893. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 600 MHz)  $\delta$  ppm: 5,21 (s, 2H), 6,72 (d,  $J = 8,07$  Hz, 1H), 7,13 (d,  $J = 8,26$  Hz, 1H), 7,18 (amplio t, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,32 (amplio t, 1H), 7,38 (amplio t, 2H), 7,47 (amplio d, 2H), 8,09 (s, 1H).

5

191F. 6-(4-(benciloxi)benzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

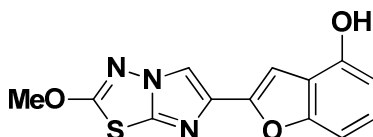


10 Una solución de 6-(4-(benciloxi)benzofuran-2-il)-2-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (3,22 g, 7,55 mmol) en una mezcla de diclorometano (400 ml) y metanol (50 ml) se trató a 22 °C con 6,3 ml de una solución de 25 % en peso de metóxido de sodio en metanol (30,2 mmol), que se añadió en una porción. Se añadió más metanol (45 ml), y la mezcla se agitó durante 40 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 40 ml de ácido clorhídrico 1 N, y luego 10 ml de bicarbonato de sodio saturado. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se diluyó con diclorometano (400 ml), se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. La cristalización del residuo sólido de color blanco de 1,2-dicloroetano (30 ml) dio 2,19 g del material del título como un sólido de color blanco. La cromatografía de los licores madre en gel de sílice (3 x 10 cm, elución con 0 - 1 % acetato de etilo- diclorometano) dio otros 0,46 g de producto (rendimiento total, 2,65 g, 93 %). CL (Método A): 2,379 min. HRMS (IEN) calc. para  $C_{20}H_{16}N_3O_3S$   $[M + H]^+$   $m/z$  378,0907, encontrado 378,0911. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 600 MHz)  $\delta$  ppm: 4,18 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 6,71 (dd,  $J = 7,4$  Hz and  $J = 0,95$  Hz, 1H), 7,12 - 7,17 (m, 3H), 7,32 (amplio t, 1H), 7,38 (t amplio, 2H), 7,47 (amplio d, 2H), 7,88 (s, 1H).

15

20

191G. 2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol



25

Una mezcla de 6-(4-(benciloxi)benzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (2,640 g, 6,99 mmol) y pentametilbenceno (7,25 g, 48,9 mmol) en diclorometano (400 ml) se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se trató inmediatamente con 18,2 ml (8,2 mmol) de una solución 1 M de tricloruro de boro en diclorometano, que se añadió gota a gota durante 3 min. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución de bicarbonato de sodio (10,6 g) en agua (50 ml), que se añadió en una porción. El baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido formado se filtró, y se lavó sucesivamente con agua (50 ml) y diclorometano (25 ml). La torta de filtro se empapó con etanol anhidro (10 ml) y luego se secó succionando. El sólido de color blanco obtenido luego se secó al vacío durante algunos días en pentóxido de fósforo hasta alcanzar un peso constante para producir 1,459 g (72 % de rendimiento) del material del título. El filtrado combinado y los lavados (fases orgánica y acuosa de la etapa de desprotección) se diluyeron con diclorometano (500 ml) y se agitaron en un baño de agua caliente hasta que la fase orgánica se volvió transparente, sin sólidos aparentes en suspensión. La fase orgánica se recolectó, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se filtró rápidamente mientras aún estaba caliente. El filtrado se evaporó, y el residuo (producto y pentametilbenceno) se trituroó con tolueno (20 ml). El sólido se recolectó mediante filtración y se lavó con tolueno (20 ml) para obtener, después de secar al vacío, 0,239 g (12 % de rendimiento; 84 % de rendimiento combinado) del material del título como un sólido de color tostado. CL (Método A): 1,908 min. HRMS (IEN) calc. para  $C_{13}H_{10}N_3O_3S$   $[M + H]^+$   $m/z$  288,0437, encontrado 288,0446. RMN  $^1H$  ( $DMSO-d_6$ , 600 MHz)  $\delta$  ppm: 4,46 (s, 3H), 6,58 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,97 (d,  $J = 8,15$  Hz, 1H), 7,0 - 7,07 (m, 3H), 8,40 (s, 1H).

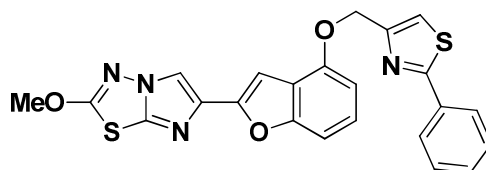
30

35

40

45

**Ejemplo 191. 2-metoxi-6-(4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol**

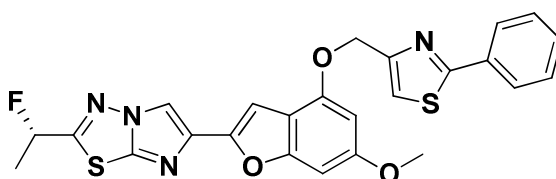


50 Una mezcla de 2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (0,100 g, 0,349 mmol), trifenilfosfina (0,165 g, 0,627 mmol) y (2-feniltiazol-4-il)metanol (Ejemplo 3B, 0,080 g, 0,418 mmol) en un matraz de 50 ml se mantuvo al vacío durante 10 min y luego se purgó con nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano seco (10 ml), y la

mezcla resultante se calentó ligeramente y se mantuvo en un baño ultrasónico durante 5 min. La mezcla enfriada (aún heterogénea) se trató a 22 °C con una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,113 g, 0,558 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), que se añadió gota a gota durante 1 h. La mezcla luego se agitó a 2 °C durante 4 h. La mezcla de reacción transparente se inactivó mediante la adición de diclorometano (100 ml) y bicarbonato de sodio saturado (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. La cromatografía del residuo en gel de sílice (2,5 x 12 cm, elución con 0 - 3 % acetato de etilo-diclorometano) y luego la cristalización de la fracción deseada de acetato de etilo (8 ml) dio 0,028 g (24 % de rendimiento) del material del título como un sólido de color blanco. CL (Método A): 2,426 min. HRMS (IEN) calc. para C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> *m/z* 461,0737, encontrado 461,0926. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 4,22 (s, 3H), 5,45 (d, *J*=0,78 Hz, 2H), 6,80 (dd, *J*=7,04, 1,57 Hz, 1H), 7,15 - 7,21 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,42 - 7,51 (m, 3H), 7,92 (s, 1H), 7,95 - 8,03 (m, 2H).

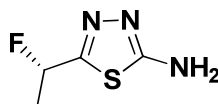
### Ejemplo 192

15 (S)-2-(1-fluoroetil)-6-(6-metoxi-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



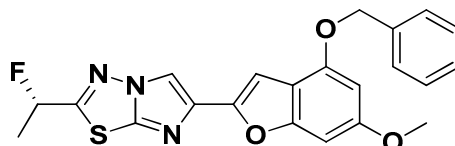
192A. (S)-5-(1-fluoroetil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina

20



Se cargó un recipiente a presión cerrable herméticamente de 350 ml con tiosemicarbazida (11,17 g, 122,5 mmol) y dioxano seco (100 ml), y la mezcla se enfrió a 0 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. A esta mezcla, que se agitó rápidamente, se añadió lentamente una solución de ácido (S)-2-fluoropropanoico (9,40 g, 102,1 mmol, de Fritz-Langhals, E., *Tetrahedron Asymmetry*, 981 (1994)) en dioxano (10 ml). A la mezcla resultante se añadió gota a gota POC<sub>l</sub><sub>3</sub> (11,22 ml, 122,5 mmol), luego el baño de enfriamiento se retiró, y la suspensión de color blanco espesa se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El recipiente se cerró herméticamente, y la mezcla se calentó a 90-95°C (temperatura del baño de aceite) durante 5 h. La mezcla enfriada se agitó a temperatura ambiente durante 14 h y luego el sobrenadante (mezcla bifásica) se decantó y se concentró a presión reducida. La fase inferior se vertió lentamente en agua helada (250 ml), y luego se añadió también el concentrado. Esta mezcla se agitó rápidamente hasta que se convirtió esencialmente en una solución homogénea (turbia), y luego se basificó a pH 9-9,5 usando 40 % de NaOH acuoso. La suspensión resultante se filtró, y la torta de filtro se lavó con agua (*Nota*: La CL de este sólido de color beis mostró que contenía solo un rastro del producto deseado, de modo que no se continuó investigando). El filtrado combinado luego se extrajo con EtOAc (x3), y la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para obtener un sólido de color crema (10,58 g, 70 %) que era el producto esencialmente puro de acuerdo con CL y CLEM. Este material se usó como tal sin purificación adicional. Una muestra analítica se purificó mediante cromatografía flash [Isco/ 0-20 % (MeOH-NH<sub>4</sub>OH, 9:1)-DCM] para obtener un sólido de color blanco. CL (Método B): 0,608 min. EM (IEN) calc. para C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>FN<sub>3</sub>S *m/z*: 147,03; encontrado: 148,05 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,38 (s, 2H), 5,82 (dc, *J*= 6,4, 48,0 Hz, 1H), 1,65 (dd, *J*= 6,4, 24,0 Hz, 3H). CL quiral: S:R= 95:5.

192B. (S)-6-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



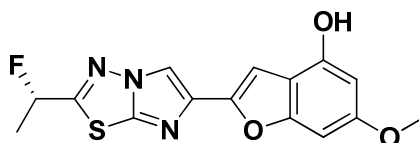
45

En un vial de 20 ml, se suspendieron 1-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-bromoetana (Ejemplo 1E, 1,501 g, 4,000 mmol) y (S)-5-(1-fluoroetil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (0,589 g, 4,000 mmol) en 2-propanol (20 ml) y se calentaron a 80 °C durante 16 h. La mezcla luego se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 30 min. La mezcla enfriada se evaporó hasta secarse, y el residuo obtenido se absorbió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml), se lavó (NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó en ISCO (0-30 % acetona-hexanos) para dar el compuesto del título (0,922 g, 54,4 %) como un sólido pálido. CL (Método B): 2,403 min. EM (IEN) calc. para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z*: 424,1131; encontrado: 424,1146. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,61 (s, 1H) 7,51 (d, *J*=7,4 Hz, 2H) 7,42 (t, *J*=7,6 Hz, 2H) 7,35 (t, *J*=7,0 Hz, 1H) 7,08 (s, 1H) 6,83 - 6,85 (m, 1H) 6,54

50

(d,  $J=1,2$  Hz, 1H) 6,16 (dc,  $J=47,1$ , 6,4 Hz, 1H) 5,26 (s, 2H) 3,80 (s, 3H) 1,79 (dd,  $J=24,5$ , 6,8 Hz, 3H).

192C. (S)-2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-ol



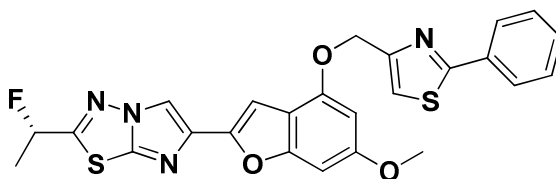
5

Una mezcla de (S)-6-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,152 g, 0,359 mmol) y pentametilbenceno (0,374 g, 2,52 mmol) en diclorometano (24 ml, 373 mmol) se enfrió a  $-78$  °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se trató inmediatamente con tricloruro de boro 1,0 M en diclorometano (1 ml, 1,000 mmol), que se añadió gota a gota durante 3 min. La mezcla resultante se agitó a  $-78$  °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución de bicarbonato de sodio (0,71 g) en agua (12 ml), que se añadió en una porción. El baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido formado se filtró, se lavó sucesivamente con agua (8 ml) y diclorometano (8 ml). La torta de filtro se empapó con etanol anhidro y se secó succionando. El sólido de color blanco obtenido se secó al vacío en  $P_2O_5$  durante 36 h. CL (Método B): 2,038 min. EM (IEN) calc. para  $C_{15}H_{13}FN_3O_3S$   $[M+H]^+$   $m/z$ : 334,0656; encontrado: 334,0680. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10,06 (s, 1H) 8,56 (s, 1H) 7,09 (s, 1H) 6,67 (s, 1H) 6,26 - 6,28 (m, 1H) 6,16 (dc,  $J=46,9$ , 6,4 Hz, 1H) 3,76 (s, 3H) 1,80 (dd,  $J=24,7$ , 6,3 Hz, 3H).

10

15

20 **Ejemplo 192.** (S)-2-(1-fluoroetil)-6-(6-metoxi-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



25

A una mezcla de (S)-2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-ol (0,050 g, 0,150 mmol), (2-feniltiazol-4-il)metanol (Ejemplo 3B, 0,086 g, 0,450 mmol) y trifetilfosfina (0,118 g, 0,450 mmol) en  $N_2$  se añadió THF seco (3 ml). A la solución resultante de color ámbar claro, se añadió una solución de DIAD (0,087 ml, 0,450 mmol) en THF seco (2 ml) gota a gota durante 2 h para obtener una solución de color amarillo-marrón claro. Después de agitar a temperatura ambiente durante otros 30 min, la CL mostró que no había material de inicio restante. Luego los volátiles se retiraron a presión reducida para obtener una goma de color ámbar. La cromatografía flash (Isco/ 0-20 % éter-DCM) dio el producto como una goma casi incolora. Esta goma se trituró con un volumen mínimo de MeOH, la suspensión resultante se filtró, y la torta de filtro se lavó con un volumen mínimo de MeOH y luego se secó al vacío para dar el material del título (0,048 g, 63,2 %) como un sólido que también se liofilizó de MeCN- $H_2O$  para dar un sólido de color crema. CL (Método A): 2,453 min. HRMS (IEN) calc. para  $C_{25}H_{20}FN_4O_3S_2$   $[M + H]^+$   $m/z$  507,096, encontrado 506,098. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,67 (s, 1H), 8,05-8,02 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,60-7,56 (m, 3H), 7,20 (d,  $J=0,8$  Hz, 1H), 6,93 (dd,  $J=0,8$ , 2,0 Hz, 1H), 6,73 (d,  $J=1,6$  Hz, 1H), 6,23 (dc,  $J=6,7$ , 47,0 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,86 (d,  $J=6,7$ , 24,6 Hz, 3H).

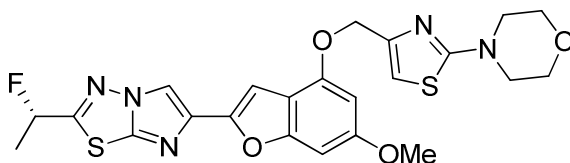
30

35

### Ejemplo 193

40

(S)-4-(4-(((2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)morfolina



45

Una solución de (S)-2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-ol (Ejemplo 192C, 0,050 g, 0,150 mmol) en DMF (2 ml) se agitó en  $N_2$ , y luego se añadió 4-(4-(bromometil)tiazol-2-il)morfolina (0,047 g, 0,180 mmol), y luego carbonato de potasio en polvo (0,062 g, 0,450 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó con  $NH_4Cl$  acuoso saturado y se extrajo con DCM (x2). El extracto orgánico se lavó (salmuera), se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se evaporó para obtener una goma de color ámbar claro. La cromatografía flash (Isco/ 0-100 % EtOAc-hexano) dio (S)-4-(4-(((2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)morfolina (0,055 g, 71,1 %) como una goma incolora, que se liofilizó de

50

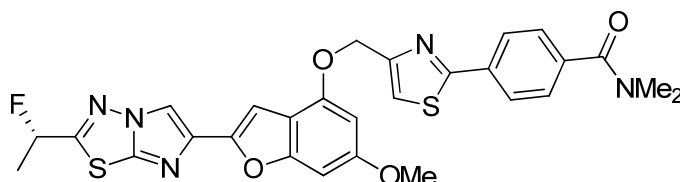
MeCN-agua como un sólido de color crema. CL (Método A): 2,271 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{23}H_{23}FN_5O_4S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  516,118; encontrado 516,121. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,54 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,52 (d,  $J = 1,96$  Hz, 1H), 6,10 (dc,  $J = 6,26, 46,95$  Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,64 (t,  $J = 4,89$  Hz, 4H), 3,31 (t,  $J = 4,89$  Hz, 4H), 1,73 (dd,  $J = 6,26, 24,65$  Hz, 3H).

5

**Ejemplo 194**

(S)-4-(4-(((2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida

10



A una matraz secado al fuego se añadieron (S)-2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-ol (Ejemplo 192C, 0,050 g, 0,150 mmol) y 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida (Ejemplo 36B, 0,047 g, 0,180 mmol); luego el matraz se purgó con  $N_2$ , y se añadió THF seco (3 ml). A la suspensión resultante se añadió tri-n-butilfosfina (0,097 ml, 0,375 mmol), y luego una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,096 g, 0,375 mmol) en THF seco (2 ml) se añadió gota a gota (a través de una bomba de jeringa) durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otros 15 min y la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó ( $NaHCO_3$  acuoso saturado,  $H_2O$ , salmuera), se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se evaporó para obtener un semisólido de color amarillo. La cromatografía flash (Isco/ 0-100 % EtOAc-DCM) dio una goma incolora que se trituró con MeCN. La suspensión resultante se filtró, y la torta de filtro se lavó con MeCN y luego se secó al vacío para obtener un sólido de color amarillo pálido que se liofilizó de MeCN-agua para obtener (S)-4-(4-(((2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida (0,066 g, 76 %) como un sólido de color amarillo pálido. CL (Método A): 2,345 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{28}H_{25}FN_5O_4S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  578,133; encontrado 578,133. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,54 (s, 1H), 7,96 (d,  $J = 8,61$  Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,48 (d,  $J = 8,61$  Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,60 (d,  $J = 1,96$  Hz, 1H), 6,10 (dc,  $J = 6,65, 46,95$  Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,94 (amplio s, 3H), 2,87 (amplio s, 3H), 1,73 (dd,  $J = 6,65, 24,65$  Hz, 3H).

15

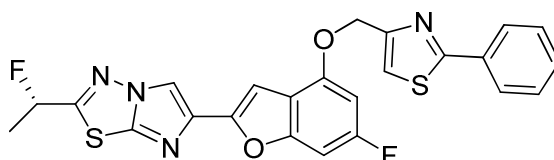
20

25

**Ejemplo 195**

30

(S)-6-(6-fluoro-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)-2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



35

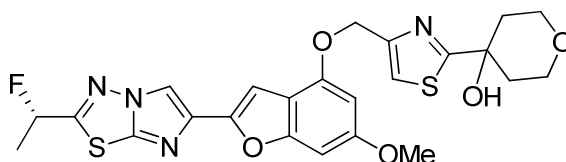
Una solución de 2-bromo-1-(6-fluoro-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)etanona (Ejemplo 179E, 0,020 g, 0,045 mmol) y (S)-5-(1-fluoroetil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (Ejemplo 192A, 0,008 g, 0,052 mmol) en propan-2-ol (2 ml) se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción enfriada se dividió en diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de acetato de etilo in diclorometano) para dar el compuesto del título (0,015 g, 68 %) como un sólido de color blanco. CL (Método A): 2,493 min. HRMS (IEN) calc. para  $C_{24}H_{16}F_2N_4O_2S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$ : 494,0761; encontrado 495,0776. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,07 (s, 1H), 7,93-8,02 (m, 2H), 7,42-7,51 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,87 - 6,94 (m, 1H), 6,64 (dd,  $J = 11,35, 1,96$  Hz, 1H), 5,65-6,04 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 1,80-1,95 (m, 3H).

40

**Ejemplo 196**

(S)-4-(4-(((2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol

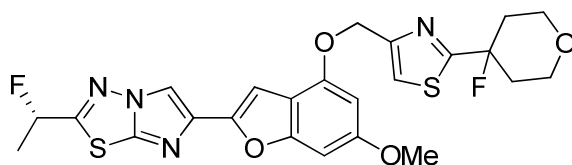
50



A un matraz secado al fuego se añadieron (S)-2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-ol (Ejemplo 192C, 0,040 g, 0,120 mmol) y 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol (Ejemplo 118B, 0,032 g, 0,150 mmol); luego el matraz se purgó con N<sub>2</sub>, y se añadió THF seco (2 ml). A la suspensión resultante se añadió tri-n-butilfosfina (0,078 ml, 0,300 mmol) y luego se añadió gota a gota una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,076 g, 0,300 mmol) en THF seco (2 ml) (a través de una bomba de jeringa) durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, en cuyo momento se añadieron más tri-n-butilfosfina (0,078 ml, 0,300 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,076 g, 0,300 mmol), y la agitación continuó durante 16 h. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó (NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, H<sub>2</sub>O, salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para obtener una goma de color dorado-amarillo. La cromatografía flash (Isco/ 0-100 % EtOAc-DCM) dio el compuesto del título (0,047 g, 73,8 %) como una goma incolora que se liofilizó de MeCN-agua como un sólido de color blanquecino. CL (Método A): 2,236 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z 531,117; encontrado 531,120. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,54 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,57 (d, J= 1,96 Hz, 1H), 6,11 (dc, J= 6,65, 46,95 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,67 (m, 4H), 2,05 (ddd, J= 5,48, 11,35, 13,69 Hz, 2H), 1,73 (dd, J= 6,65, 25,04 Hz, 3H), 1,61 (amplio d, J= 12,91 Hz, 3H).

### Ejemplo 197

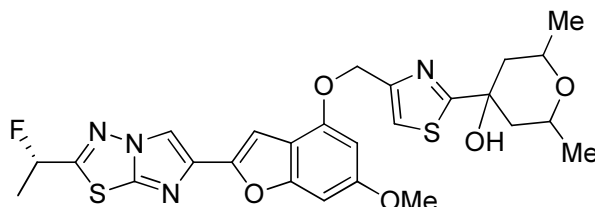
(S)-2-(1-fluoroetil)-6-(4-((2-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



A una solución de 4-(bromometil)-2-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol (Ejemplo 119C, 0,016 g, 0,057 mmol) en DMF (1,5 ml), se añadió (S)-2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-ol (Ejemplo 192C, 0,017 g, 0,052 mmol), y luego carbonato de potasio en polvo recién preparado (0,022 g, 0,156 mmol). La mezcla se agitó en un vial cerrado herméticamente a temperatura ambiente durante 2 h y luego se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, la mezcla resultante se filtró, y la torta de filtro se lavó con agua. El residuo húmedo y gomoso se absorbió en DCM, y la solución se lavó (NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para obtener una goma de color amarillo. La cromatografía flash (Isco/ 0-40 % EtOAc-DCM) dio el producto ligeramente impuro como una goma de color amarillo pálido. Este material se volvió a purificar mediante HPLC preparativa (Método A) para dar (S)-2-(1-fluoroetil)-6-(4-((2-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol puro (0,020 g, 72,3 %) como un sólido. CL (Método A): 2,400 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z 533,113; encontrado 533,115. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,57 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,61 (d, J= 1,57 Hz, 1H), 6,13 (dc, J= 6,65, 46,56 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,67 (dt, J= 1,57, 10,96 Hz, 2H), 2,33-2,16 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,73 (dd, J= 6,65, 24,65 Hz, 3H).

### Ejemplo 198

4-(4-(((2-(2-((S)-1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-ol



A un matraz secado al fuego se añadieron (S)-2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-ol (Ejemplo 192C, 0,630 g, 1,890 mmol) y 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-ol (Ejemplo 121B, 0,552 g, 2,268 mmol), luego el matraz se purgó con N<sub>2</sub>, y se añadió THF seco (20 ml). A la suspensión resultante se añadió tri-n-butilfosfina (1,227 ml, 4,72 mmol), y luego se añadió gota a gota una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,204 g, 4,72 mmol) en THF seco (10 ml) (a través de una bomba de jeringa) durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h más, y luego se diluyó con EtOAc, se lavó (NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, H<sub>2</sub>O, salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar un semisólido de color amarillo. La cromatografía flash (Isco/ 0-100 % EtOAc-DCM) dio el producto como un sólido. Este sólido se trituroó con MeCN, la suspensión resultante se filtró, y la torta de filtro se lavó con MeCN y luego se secó al vacío para dar 4-(4-(((2-(2-((S)-1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-il)oxi)-metil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-ol (0,823 g, 78 %) como un sólido de color blanquecino. CL (Método A): 2,324 min.

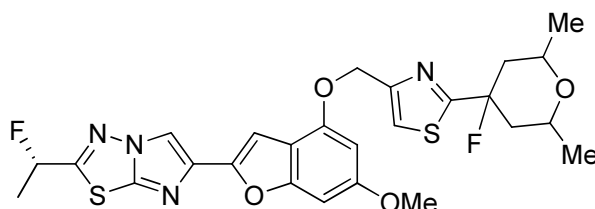
HRMS (IEN): calc. para  $C_{26}H_{28}FN_4O_5S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  559,149; encontrado 559,151. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,54 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,62 (d,  $J = 1,57$  Hz, 1H), 6,11 (dc,  $J = 6,65, 46,95$  Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,01 (d,  $J = 12,91$  Hz, 2H), 1,74 (dd,  $J = 6,65, 25,04$  Hz, 3H), 1,39 (t,  $J = 12,91$  Hz, 2H), 1,01 (d,  $J = 6,26$  Hz, 6H).

5

**Ejemplo 199**

6-(4-((2-(4-fluoro-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-((S)-1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

10



A una suspensión enfriada con hielo de 4-(4-(((2-(2-((S)-1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-ol (Ejemplo 198, 0,021 g, 0,038 mmol) en DCM (3 ml), en  $N_2$ , se añadió DAST (0,012 ml, 0,094 mmol) gota a gota, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 min. Se añadió otra alícuota de DAST (0,007 ml, 0,053 mmol), el baño de enfriamiento se retiró, y la solución pálida resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción luego se volvió a enfriar a 0 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de  $NaHCO_3$  acuoso saturado (3 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a 0 °C durante 5 min, luego el baño de enfriamiento se retiró, y se continuó agitando hasta que no se observó más desprendimiento de gas. Luego la fase orgánica se separó y se aplicó directamente a una precolumna de gel de sílice. La cromatografía flash (Isco/ 0-100 % EtOAc-hexano) dio 6-(4-((2-(4-fluoro-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-((S)-1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,014 g, 66,4 %) como una goma incolora que se liofilizó de MeCN-agua para obtener un sólido de color blanco. La RMN indicó que era una mezcla de isómeros 3:2. CL (Método A): 2,487 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{26}H_{27}F_2N_4O_4S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  561,144; encontrado 561,146. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,54 (s, 0,4H), 8,53 (s, 0,6H), 7,94 (s, 0,6H), 7,85 (s, 0,4H), 7,03 (s, 0,4H), 7,02 (s, 0,6H), 6,79 (m, 1H), 6,59 (d,  $J = 1,57$  Hz, 0,6H), 6,57 (d,  $J = 1,96$  Hz, 0,4H), 6,10 (dc,  $J = 6,65, 46,56$  Hz, 1H), 5,30 (s, 1,2H), 5,25 (s, 0,8H), 3,76 (m, 0,8H), 3,75 (s, 1,2H), 3,74 (s, 1,8H), 3,53 (m, 1,2H), 2,38 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,83-1,61 (m, 2H), 1,73 (dd,  $J = 6,65, 25,04$  Hz, 3H), 1,10 (d,  $J = 6,26$  Hz, 2,4H), 1,01 (d,  $J = 6,26$  Hz, 3,6H).

15

20

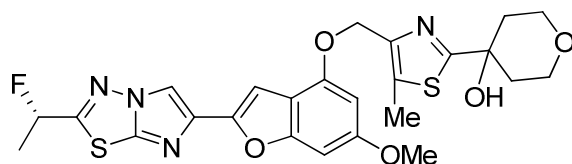
25

30

**Ejemplo 200**

(S)-4-(4-(((2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol

35



A un matraz secado al fuego se añadieron (S)-2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-ol (Ejemplo 192C, 0,050 g, 0,150 mmol) y 4-(4-(hidroximetil)-5-metiltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol (Ejemplo 124D, 0,038 g, 0,165 mmol), luego el matraz se purgó con  $N_2$ , y se añadió THF seco (3 ml). A la suspensión resultante se añadió tri-n-butilfosfina (0,097 ml, 0,375 mmol), y luego se añadió gota a gota una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,096 g, 0,375 mmol) en THF seco (2 ml) (a través de una bomba de jeringa) durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min más, y la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó ( $NaHCO_3$  acuoso saturado,  $H_2O$ , salmuera), se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se evaporó para dar un sólido ceroso de color amarillo pálido. La cromatografía flash (Isco/ 0-100 % EtOAc-DCM) dio el compuesto del título (0,061 g, 74,7 %) como una goma incolora que se liofilizó de MeCN-agua como un sólido. CL (Método A): 2,256 min. HRMS (IEN): calc. para  $C_{25}H_{26}FN_4O_5S_2$   $[M+H]^+$   $m/z$  545,133; encontrado 545,132. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,54 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,61 (d,  $J = 1,96$  Hz, 1H), 6,09 (dc,  $J = 6,65, 46,95$  Hz, 1H), 5,99 (amplio s, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,72 (dd,  $J = 6,65, 24,65$  Hz, 3H), 1,58 (d,  $J = 11,74$  Hz, 3H).

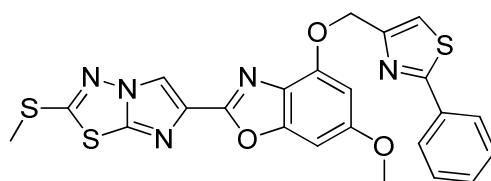
40

45

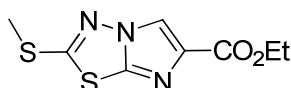
50

**Ejemplo 201**

6-metoxi-2-(2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzo[d]oxazol



201A. 2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carboxilato de etilo



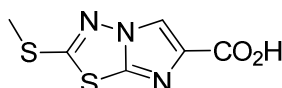
5

Una mezcla de 2-amino-5-metiltio-1,3,4-tiadiazol (25,0 g, 0,17 mol), 3-bromopiruvato de etilo (23,7 ml, 0,189 mol) y etanol (125 ml) en un recipiente cerrable herméticamente de 350 ml se calentó a 150 °C (temperatura del baño de aceite) durante 20 min. La mezcla enfriada luego se concentró hasta secarse, y el residuo se dividió con acetato de etilo-NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó (salmuera), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo obtenido se absorbió en un volumen mínimo de diclorometano, la suspensión resultante se filtró, y la torta de filtro se lavó con una pequeña cantidad de diclorometano. El residuo sólido se secó al vacío para obtener amino-5-metiltio-1,3,4-tiadiazol recuperado (3,7 g, 15 %). Posteriormente, el filtrado obtenido se evaporó, y el residuo se cristalizó de un volumen mínimo de etanol caliente para dar el compuesto del título como un sólido cristalino beis (10,8 g, 26 %). CL (Método B): 1,267 min. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,76 (s, 1H), 4,27 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,28 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

10

15

201B. Ácido 2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carboxílico



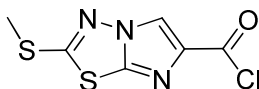
20

En un vial cerrable herméticamente para microondas, una solución de 2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carboxilato de etilo (1,22 g, 5,0 mmol) en ácido acético glacial (15 ml) se trató con 48 % de HBr (1,42 ml, 12,5 mmol) gota a gota. El vial luego se cerró herméticamente, y la suspensión resultante se calentó a 150 °C (microondas) durante 1,5 h. La mezcla enfriada luego se filtró, y la torta de filtro se lavó con un volumen mínimo de ácido acético glacial y luego con DCM. Después de secar al vacío, esto dio la sal de HBr esencialmente pura del compuesto del título (1,37 g, 92 %) como un sólido de color blanco. Este material se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método A): 1,313 min. CLEM (APCI): calc. para C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z 215,99; encontrado 216,00. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,63 (s, 1H), 2,75 (s, 3H).

25

30

201C. Cloruro de 2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carbonilo

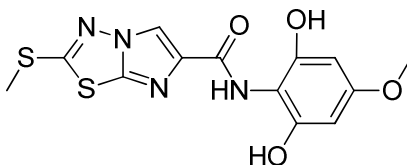


35

A una suspensión en agitación de ácido 2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carboxílico (15,0 g, 0,070 mol) en DCM (350 ml), se añadió cloruro de oxalilo (29,5 ml, 0,348 mol) y luego DMF (1 gota). Se observó el desprendimiento de gas, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. La suspensión luego se concentró hasta secarse para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (rendimiento cuantitativo asumido) que se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método A): 1,686 min; RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,68 (s, 1 H) 2,78 (s, 3H).

40

201D. N-(2,6-Dihidroxi-4-metoxifenil)-2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carboxamida

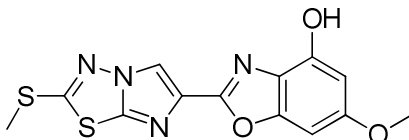


45

A una suspensión enfriada con hielo de cloruro de 2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carbonilo (0,378 g, 1,62 mmol) y 2-amino-5-metoxibencen-1,3-diol (0,251 g, 1,62 mmol) en DMF (10 ml), se añadió trietilamina (1,13 ml, 8,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min, luego el baño de enfriamiento se retiró y se continuó

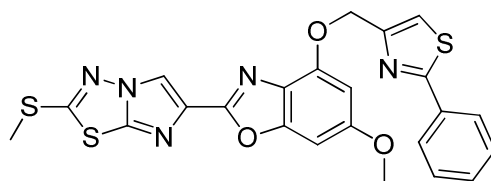
agitando a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se evaporó hasta secarse, y el residuo se dividió con DCM-salmuera-agua (2:1:1). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó hasta secarse. El residuo se trituró con MeOH, y el producto se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color beis (0,100 g, 0,284 mmol, 17,5 %). CL (Método E): 1,828 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 353,0378, encontrado 353,0603. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 10,26 (m, 2H), 9,26 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 6,01 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

201E. 6-metoxi-2-(2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzo[d]oxazol-4-ol



Un recipiente para microondas se cargó con N-(2,6-dihidroxi-4-metoxifenil)-2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carboxamida (0,086 g, 0,244 mmol), TFA (1 ml) y ácido acético (1 ml). Luego el recipiente se cerró herméticamente y se calentó en un microondas a 200 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 16 h, y el sólido cristalino de color pardo resultante se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título (0,044 g, 0,098 mmol, 40 %). CL (Método E): 1,961 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 335,0273, encontrado 335,0505. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,85 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

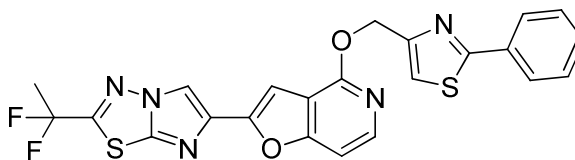
20 **Ejemplo 201. 6-metoxi-2-(2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzo[d]oxazol**



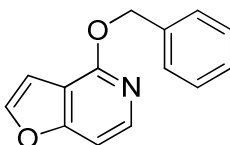
Una suspensión de 6-metoxi-2-(2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzo[d]oxazol-4-ol (0,080 g, 0,239 mmol) y 2-(bromometil)-4-feniltiazol (0,122 g, 0,479 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se mantuvo al vacío (10 mbar) durante 5 min, luego el matraz se purgó con nitrógeno, y se añadió carbonato de potasio anhidro en polvo recién obtenido (0,105 g, 0,756 mmol) de una sola vez. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego la reacción se inactivó con HCl 1 N (2 ml) y finalmente se dividió en diclorometano (150 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trituró con acetonitrilo, y el producto deseado se filtró y se secó al vacío para obtener 6-metoxi-2-(2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzo[d]oxazol (0,068 g, 0,134 mmol, 56,0 %) como un sólido de color blanco. CL (Método F): 2,653 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 508,0572, encontrado 508,0607. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,88 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,51–7,46 (m, 3H), 6,96 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,77 (s, 3H).

#### Ejemplo 202

2-(2-(1,1-difluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)furo[3,2-c]piridina



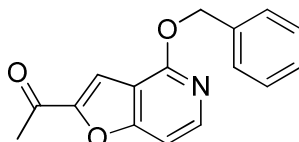
202A. 4-(benciloxi)furo[3,2-c]piridina





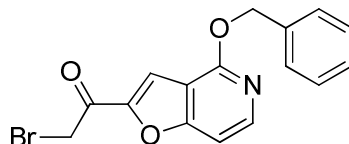
Un vial para microondas se cargó con furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (0,676 g, 5,0 mmol, preparado como se describió en EP 2100895) y bromuro de bencilo (1,189 ml, 10,0 mmol), y luego se añadieron n-hexano (20 ml) y carbonato de plata (50 % en Celite, 3,31 g, 6,00 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 125 °C en el reactor de microondas durante 10 min. La mezcla de reacción en bruto se filtró, la torta de filtro se lavó con acetato de etilo, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Isco/ cartucho de 25 g) que se eluyó con un gradiente de acetato de etilo en hexanos (de 0 a 5 %) para dar el compuesto del título (0,766 g, 68 %). CL (Método A): 2,127 min. CLEM (APCI): calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z 226,09, encontrado 226,0. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 5,54 (s, 2H), 6,86-6,88 (m, 1H), 7,11-7,13 (m, 1H), 7,30-7,42 (m, 3H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,56 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J= 6,3 Hz, 1H).

202B. 1-(4-(benciloxi)furo[3,2-c]piridin-2-il)etanona



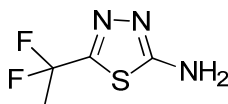
Una solución de 4-(benciloxi)furo[3,2-c]piridina (1,532 g, 6,80 mmol) en THF seco (40 ml) se enfrió a -78 °C en nitrógeno, y se añadió gota a gota n-butil litio (2,5 M en hexanos, 3,40 ml, 8,50 mmol). Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 20 min, y luego se añadió N,N-dimetilacetamida (1,265 ml, 13,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C y luego se calentó a -30 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió posteriormente sobre hielo picado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Isco, cartucho de 40 g), que se eluyó con un gradiente de acetato de etilo en hexanos (de 0 a 25 %) para dar el compuesto del título (1,15 g, 63 %). CL (Método A): 2,129 min. CLEM (APCI): calc. para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z 268,10, encontrado 268,1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 2,59 (s, 3H), 5,56 (s, 2H), 7,16 (dd, J= 1,2, 6,3 Hz, 1H), 7,33-7,43 (m, 3H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,58 (d, J= 0,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J= 6,3 Hz, 1H).

202C. 1-(4-(benciloxi)furo[3,2-c]piridin-2-il)-2-bromoetana



A una solución de LiHMDS (1 M en THF, 5,15 ml, 5,15 mmol) en THF seco (35 ml), agitada a -78 °C en nitrógeno, se añadió gota a gota una solución de 1-(4-(benciloxi)furo[3,2-c]piridin-2-il)etanona (1,148 g, 4,30 mmol) en THF (15 ml). Después de 45 min, se añadió trimetilclorosilano (0,604 ml, 4,72 mmol), y la reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min más. El baño de enfriamiento luego se retiró, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de inactivarla con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (15 ml) y diluirla con acetato de etilo frío (100 ml). La capa orgánica aislada se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se coevaporó dos veces con tolueno para retirar todo rastro de agua. El sililenoéter obtenido se disolvió en THF seco (25 ml) y se enfrió a -30 °C en nitrógeno. A la solución resultante se añadió bicarbonato de sodio (0,072 g, 0,859 mmol), y luego NBS (0,726 g, 4,08 mmol) (este último se añadió en porciones pequeñas durante 15 min). Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se calentó a 0 °C durante 2 h, mientras se controlaba mediante CLEM. Cuando se completó la reacción, la mezcla de reacción en bruto se diluyó con EtOAc, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Isco, cartucho de 40 g), que se eluyó con hexanos/diclorometano/acetato de etilo (de 100:0:0 a 0:100:0 a 0:50:50) para dar el compuesto del título (0,225 g, 15 %). CL (Método A): 2,209 min. CLEM (APCI): calc. para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>BrNO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z 346,01, encontrado 346,0. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 4,38 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 7,17 (dd, J= 1,2, 6,3 Hz, 1H), 7,32-7,44 (m, 3H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,73 (d, J= 0,8 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H).

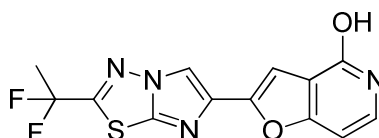
202D. 5-(1,1-difluoroetil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



Se usó una modificación de un procedimiento informado (cf. J. He, *et al.*, *Chinese Chemical Letters*, 19, 1281 (2008)). Por lo tanto, a una suspensión enfiada con hielo de tiosmicarbazida (4,97 g, 54,5 mmol) en dioxano (45 ml)

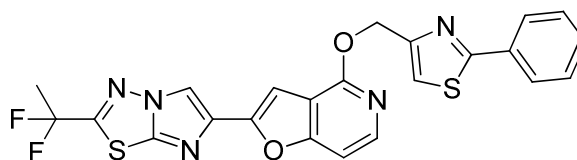
se añadió lentamente una solución de ácido 2,2-difluoropropanoico (4,50 g, 40,9 mmol) en dioxano (5 ml). A la suspensión blancuzca espesa resultante se añadió POCl<sub>3</sub> (4,99 ml, 54,5 mmol) gota a gota, y luego se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El recipiente luego se cerró herméticamente, y la mezcla agitada se calentó a 90-95°C (temperatura del baño de aceite) durante 5 h. La mezcla turbia resultante se concentró a presión reducida, y el concentrado se vertió en agua helada (150 ml). Esta mezcla se basificó a aproximadamente pH 9 usando 40 % de NaOH acuoso, la suspensión resultante se filtró, y el residuo se lavó con agua, luego con éter y finalmente con hexanos. El residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título (4,31 g, 64 %) como un sólido de color blanco que se usó como tal en la siguiente etapa. CL (Método B): 1,045 min. CLEM (APCI): calc. para C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>S [M+1]<sup>+</sup> m/z 165,02; encontrado 166,0. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,69 (s, 2H), 2,06 (t, J= 19,0 Hz, 3H).

202E. 2-(2-(1,1-difluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)furo[3,2-c]piridin-4-ol



Un vial para microondas se cargó con 1-(4-(benciloxi)furo[3,2-c]piridin-2-il)-2-bromoetanona (0,100 g, 0,289 mmol), 5-(1,1-difluoroetil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (0,0573 g, 0,347 mmol) y i-PrOH (2,5 ml). La suspensión resultante se calentó a 80 °C con irradiación de microondas durante 1 h y luego a 150 °C durante 90 min más. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo en bruto obtenido se absorbió en una precolumna de gel de sílice, y el producto se purificó mediante cromatografía en columna (Isco, cartucho de 12 g) que se eluyó con un gradiente (1 % NH<sub>4</sub>OH-9 % MeOH-90 % CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) en diclorometano (de 0 a 10 %) para dar el compuesto del título (0,054 g, 58 %). CL (Método A): 2,015 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> m/z 323,0414, encontrado 323,0448. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 2,24 (t, J= 19,6 Hz, 3H), 6,70 (d, J= 7,4 Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,34 (dd, J= 5,9, 7,0 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 11,55 (amplio s, 1H).

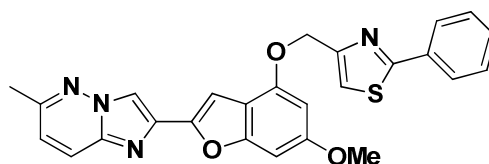
**Ejemplo 202.** 2-(2-(1,1-difluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)furo[3,2-c]piridina



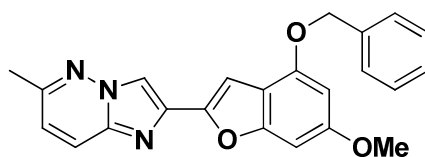
Un vial para microondas se cargó con 2-(2-(1,1-difluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)furo[3,2-c]piridin-4-ol (0,010 g, 0,031 mmol) y 4-(bromometil)-2-feniltiazol (0,0087 g, 0,034 mmol) antes de que se agregaran n-hexano (1 ml) y carbonato de plata (50 % en Celite, 0,0107 g, 0,039 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 150 °C con irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla de reacción en bruto se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (Método A) para dar el compuesto del título (0,0025 g, 16 %). CL (Método A): 2,477 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z 496,0714, encontrado 496,0754. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 2,24 (t, J= 19,2 Hz, 3H), 5,67 (s, 2H), 7,29 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J= 0,8, 5,9 Hz, 1H), 7,46-7,55 (m, 3H), 7,84-7,85 (m, 1H), 7,94-7,99 (m, 2H), 8,09 (d, J= 5,9 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H).

**Ejemplo 203**

4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-2-feniltiazol

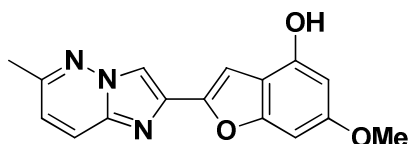


203A. 2-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina



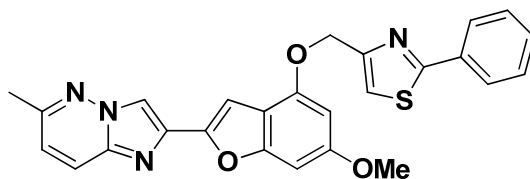
Una mezcla de 6-metilpiridazin-3-amina (1,52 g, 13,93 mmol), 1-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-bromoetanona (Ejemplo 1E, 5,00 g, 13,33 mmol) y 2-propanol (110 ml) en un matraz de presión de 150 ml se calentó a 65 °C. La mezcla era prácticamente homogénea después de calentarse durante 30 min, y se volvió a precipitar después de 40 min. La mezcla se calentó durante un total de 48 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con diclorometano (600 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, y se secó en sulfato de magnesio anhidro. La evaporación dio un sólido de color naranja pardo que se sometió a cromatografía en gel de sílice (4 x 9 cm, elución con diclorometano - acetato de etilo 0 - 5 %) para dar el material del título (3,64 g) como un sólido naranja amarillado. El sólido se hirvió con acetato de etilo (30 ml, parcialmente soluble) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 h. Los cristales se recolectaron mediante filtración y se secaron al vacío durante la noche para dar el material del título (3,440 g, 67 %) como agujas de color amarillo pardo pálido. CL (Método A): 2,279 min. HRMS (IEN) calc. para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> m/z 386,1505, encontrado 386,1532. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 2,59 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 5,21 (s, 2 H), 6,43 (d, J=1,96 Hz, 1 H), 6,75 (amplio d, 1 H), 6,94 (d, J=9,39 Hz, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 2 H), 7,38 - 7,45 (m, 2 H), 7,50 (d amplio, J=7,43 Hz, 2 H), 7,82 (d, J=9,39 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H).

203B. 6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-ol



Una solución de 2-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina (Ejemplo 39A, 1,00 g, 2,59 mmol) en una mezcla de diclorometano (420 ml) y metanol (150 ml) en un matraz de 1 l se hidrogenó en 10 % de paladio sobre carbón (0,30 g, es decir, 30 mg de Pd) y en 1 atm de hidrógeno durante 6 h. La mezcla de reacción se mantuvo al vacío durante 2 min y luego se purgó con nitrógeno. El catalizador se filtró y se lavó con diclorometano-metanol caliente (8:2, 100 ml), y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo amarillo se hirvió con 1,2-dicloroetano (30 ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 h. El sólido se filtró (contiene metanol según RMN) y se secó al vacío a 120 °C durante 12 h para dar el material del título (0,760 g, 99 % de rendimiento) de un sólido de color amarillo. CL (Método A): 1,844 min. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 2,54 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 6,28 (d, J=1,96 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=1,96, 1,17 Hz, 1H), 7,20 (d, J=9,39 Hz, 1H), 7,24 (d, J=0,78 Hz, 1H), 8,03 (d, J=9,78 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 10,10 (amplio s, 1H).

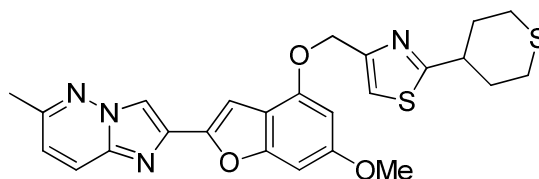
**Ejemplo 203. 4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-2-feniltiazol**



En un matraz de fondo redondo, de 100 ml, se purgó una suspensión de 6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-ol (0,190 g, 0,643 mmol) y 4-(bromometil)-2-feniltiazol (0,180 g, 0,708 mmol) en DMF (5 ml) al vacío y en N<sub>2</sub> durante 10 min. La reacción se trató con carbonato de potasio (0,24 g, 1,737 mmol) y se agitó a 22 °C durante 18 horas, luego se diluyó con DCM, y se lavó con agua (1x) y salmuera (1x). Las capas orgánicas se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2,5 x 10 cm, 0 % a 50 % de EtOAc en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el material del título impuro (0,198 g, 66 %). El sólido se trituró en acetato de etilo caliente para proporcionar el material del título puro (0,176 g). CL (Método A): 2,414 min. HRMS (IEN) calc. para C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M + H]<sup>+</sup> m/z 469,1334, encontrado 469,1379. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 2,57 (s, 3H), 3,84 (s, 3 H), 5,39 (s, 2 H), 6,46 (d, J=1,96 Hz, 1 H), 6,74 (d amplio, 1 H), 6,91 (d, J=9,1 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,39 - 7,46 (m, 3 H), 7,80 (d, J=9,1 Hz, 1 H), 7,90 - 8,0 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H).

**Ejemplo 204**

4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-2-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)thiazol

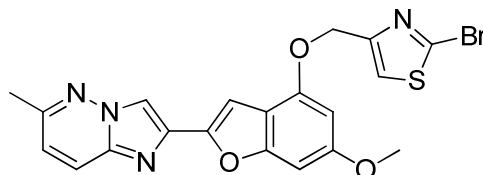


Una mezcla de 6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 203B, 0,340 g, 1,15 mmol) y (2-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)tiazol-4-il)metanol (0,266 g, 1,24 mmol) en un matraz de fondo redondo, de 100 ml equipado con un embudo adicional se mantuvo al vacío durante 5 min. El matraz luego se purgó con nitrógeno y se cargó con tetrahidrofurano seco (30 ml) y luego tributilfosfina (0,74 ml, 3,0 mmol), que se añadió en una porción. La mezcla heterogénea se trató a 22 °C con una solución de 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (0,43 g, 1,70 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), que se añadió gota a gota durante 1 h (durante algunos periodos breves, se sometió a ultrasonido). La mezcla de reacción era homogénea al final de la adición, y se agitó durante 2 h más. La mezcla de reacción se dividió en diclorometano (250 ml) y bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar un residuo vítreo. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (elución de 0 - 30 % acetato de etilo-diclorometano) para dar 0,420 g (74 % de rendimiento) del material del título como un sólido de color amarillo claro. CL (Método A): 2,561 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> *m/z* 493,1368, encontrado 493,1388. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,53 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,88 (amplio d, 1H), 6,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,10-3,18 (m, 1H), 2,75-2,85 (m, 2H), 2,65-2,72 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,28-2,43 (m, 2H), 1,70-1,90 (m, 2H).

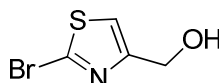
#### Ejemplo 205

20

2-bromo-4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol



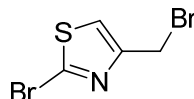
25 205A. (2-bromotiazol-4-il)metanol



A una solución de metil 2-bromotiazol-4-carboxilato (1,00 g, 4,50 mmol) en etanol (15 ml) a 0 °C, se añadió NaBH<sub>4</sub> (1,022 g, 27,0 mmol). El baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y luego a 90 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción enfriada se trató con ácido acético (5 ml), y luego la mezcla se evaporó hasta secarse a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de acetato de etilo en diclorometano) para dar el material del título (0,571 g, 65 %) como un aceite incoloro. CL (Método A): 1,101 min. LRMS (APCI): calc. para C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>BrNOS [M+H]<sup>+</sup> *m/z*: 193,93; encontrado 193,90. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,18 (d, *J* = 0,78 Hz, 1H), 4,76 (d, *J* = 1,00 Hz, 2H), 2,28 - 2,71 (m, 1H).

35

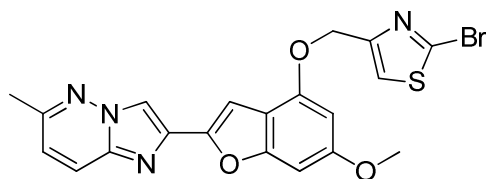
205B. 2-bromo-4-(bromometil)tiazol



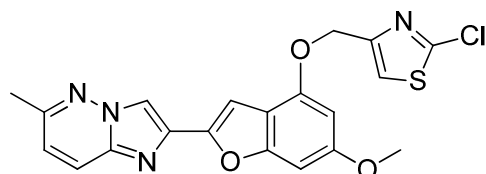
40

Una solución de (2-bromotiazol-4-il)metanol (0,571 g, 2,94 mmol) en diclorometano (8 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con PBr<sub>3</sub> (0,128 ml, 1,359 mmol) gota a gota durante 2 min. Después de 5 min, el baño de hielo se retiró, y la solución se agitó a 22 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de diclorometano en hexanos) para dar 0,550 g (72 %) del material del título como un aceite incoloro. CL (Método B): 1,813 min. LRMS (APCI): calc. para C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>NS [M+H]<sup>+</sup> *m/z*: 255,84; encontrado: 255,80. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,27 (s, 1H, debajo de CHCl<sub>3</sub>), 4,54 (s, 2H).

50

**Ejemplo 205. 2-bromo-4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol**

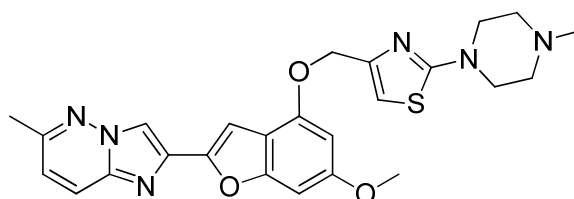
- 5 Una mezcla de 6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 203B, 0,208 g, 0,704 mmol) y 2-bromo-4-(bromometil)tiazol (0,181 g, 0,704 mmol) en DMF (5 ml) se mantuvo al vacío durante 5 min, luego el matraz se purgó con nitrógeno y se añadió, de una sola vez, carbonato de potasio anhidro en polvo (0,291 g, 2,10 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, luego se inactivó con ácido clorhídrico 1 N (1 ml) y finalmente se dividió en diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de acetato de etilo en diclorometano) para dar 0,220 g (66 %) del material del título como un sólido. CL (Método A): 2,267 min. HRMS (IEN) calc. para  $C_{20}H_{16}BrN_4O_3S$   $[M+H]^+$   $m/z$ : 471,0126; encontrado 471,0121. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 8,18 (s, 1 H), 7,82 (d,  $J=9,39$  Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,93 (d,  $J=9,00$  Hz, 1H), 6,74-6,79 (m, 1H), 6,40 (d,  $J=1,96$  Hz, 1H), 5,27-5,34 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

**Ejemplo 206. 2-cloro-4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol**

- 20 El compuesto del título se preparó usando 2-cloro-4-(bromometil)tiazol, de acuerdo con el método descrito anteriormente en el Ejemplo 205. CL (Método A): 2,314 min. HRMS (IEN) calc. para  $C_{20}H_{16}ClN_4O_3S$   $[M+H]^+$   $m/z$  427,0632; encontrado 427,0611. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 8,19 (s, 1H), 7,82 (d,  $J=9,39$  Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,94 (d,  $J=9,39$  Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

**Ejemplo 207**

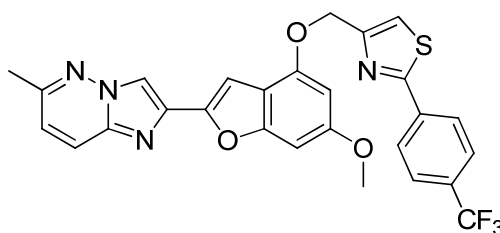
4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol



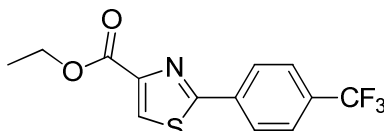
- 30 En un tubo cerrado herméticamente, 2-bromo-4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol (Ejemplo 205, 0,025 g, 0,053 mmol) en tetrahydrofurano (2 ml) se trató con 1-metilpiperazina (8,85  $\mu$ l, 0,080 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se inactivó con ácido clorhídrico 1 N (0,5 ml) y luego se dividió en diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de acetato de etilo en diclorometano), y el material obtenido se trituró con acetato de etilo para dar (después de la filtración y de secar al vacío) 0,016 g (60 %) del compuesto del título como un sólido. CL (Método A): 1,955 min. HRMS (IEN) calc. para  $C_{25}H_{27}N_6O_3S$   $[M+H]^+$   $m/z$ : 491,1865; encontrado 491,1876. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 8,19 (s, 1H), 7,82 (d,  $J=9,39$  Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,94 (d,  $J=9,39$  Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,54 (t,  $J=1,00$  Hz, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,54 (t,  $J=4,89$  Hz, 4H), 2,36 (s, 3H).

**Ejemplo 208**

4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi) metil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol



208A. 2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-carboxilato de etilo

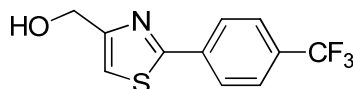


5

Una solución de 4-(trifluorometil)benzotioamida (3,00 g, 14,62 mmol) en THF (45 ml) se trató a 22 °C con una solución de 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (2,202 ml, 17,54 mmol) en THF (5 ml), que se añadió gota a gota durante 5 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla enfriada se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 80 g (30 a 100 % DCM-hexanos) para dar el producto deseado como un sólido de color amarillo (2,52 g, 57 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_{13}H_{11}F_3NO_2S$   $[M+H]^+$   $m/z$  302,05, encontrado 302,0. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,23 (s, 1H), 8,14 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,73 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 4,47 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,45 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

15

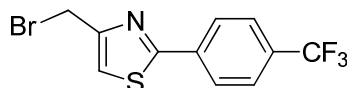
208B. (2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-il)metanol



Una solución de 2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-carboxilato de etilo (2,00 g, 6,64 mmol) en éter dietílico seco (120 ml) se enfrió a -78 °C en nitrógeno, luego se trató con  $LiAlH_4$  sólido (0,756 g, 19,9 mmol) por porciones durante 5 min. Después de 3 h a -78 °C, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de acetato de etilo (10 ml) durante 5 min. Después de 10 min, se añadió agua (1 ml) gota a gota durante 10 min, luego una solución acuosa al 15 % de NaOH (1 ml) y, finalmente, se añadió más agua (2,1 ml). Luego se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 30 min para obtener una suspensión de color blanco aprox. La suspensión se filtró y luego la torta de filtro se lavó con éter (200 ml). El filtrado combinado se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se evaporó para dar el producto deseado como un sólido de color blanco (1,46 g, 85 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_{11}H_9F_3NOS$   $[M+H]^+$   $m/z$  260,028, encontrado 260,0. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,07 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,71 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 4,87 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 2,31 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H).

30

208C. 4-(bromometil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol

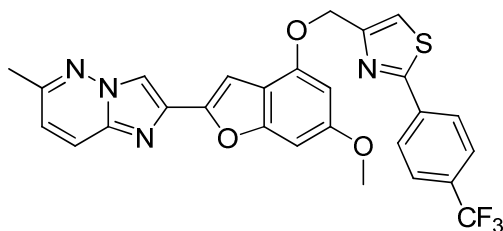


35

A una solución en agitación de (2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-il)metanol (0,500 g, 1,93 mmol) en DCM seco (20 ml), en nitrógeno, se añadió tribromuro de fósforo (0,37 ml, 3,86 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de que se completó, la mezcla se concentró, y el concentrado se dividió en bicarbonato de sodio acuoso saturado y DCM. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se volvió a extraer dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en  $MgSO_4$  y se concentraron. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 40 g (20 a 100 % DCM-hexanos) para dar el producto deseado como un sólido de color blanco (0,196 g, 32 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_{11}H_7BrF_3NS$   $[M+H]^+$   $m/z$  321,94, encontrado 321,9. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,05-8,11 (m, 2H), 7,68-7,75 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 4,65 (s, 2H).

45

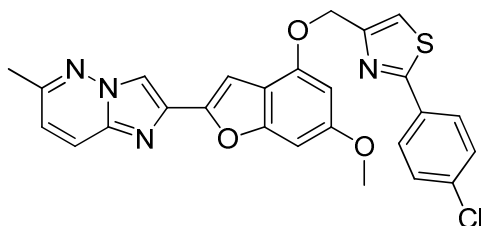
**Ejemplo 208.** 4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-2-(4-(trifluorometil)fenil) tiazol



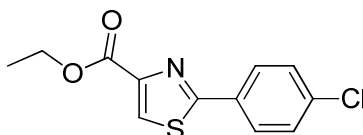
5 Una mezcla de 4-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-6-ol (Ejemplo 203B, 0,060 g, 0,20 mmol) y 4-(bromometil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-tiazol (0,072 g, 0,22 mmol) en DMF (8 ml) se trató con  $K_2CO_3$  (0,076 g, 0,55 mmol), y la mezcla homogénea resultante se agitó a 23 °C durante 1 h para obtener una suspensión. Después de 3 h más, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El polvo blancuzco resultante se suspendió en acetonitrilo, se sometió a ultrasonido, se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,090 g, 83 %). CL (Método F): 2,453 min. CLEM (APCI): calc. para  $C_{27}H_{20}F_3N_4O_3S$   $[M+H]^+$   $m/z$  537,11, encontrado 537,1. RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,20 (s, 1H), 8,07 - 8,13 (m,  $J$  = 8,2 Hz, 2H), 7,83 (d,  $J$  = 9,4 Hz, 1H), 7,70 - 7,75 (m,  $J$  = 8,2 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,95 (d,  $J$  = 9,4 Hz, 1H), 6,78 (dd,  $J$  = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 6,49 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 5,39 - 5,45 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

**Ejemplo 209**

2-(4-clorofenil)-4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol

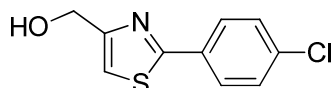


209A. 2-(4-clorofenil)tiazol-4-carboxilato de etilo



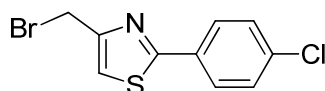
25 El compuesto se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 208A. El material en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 120 g (30 a 100 % DCM-hexanos) para dar el producto deseado como un sólido de color amarillo (3,18 g, 51 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_{12}H_{11}ClNO_2S$   $[M+H]^+$   $m/z$  268,01, encontrado 268,0. RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,17 (s, 1H), 7,96 (dd,  $J$  = 8,8, 4,8 Hz, 2H), 7,44 (dd,  $J$  = 9,2, 4,8 Hz, 2H), 4,46 (c,  $J$  = 7,0 Hz, 2H), 1,44 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H).

209B. (2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)metanol



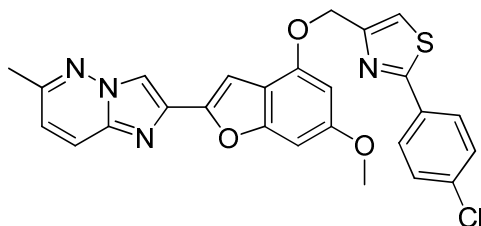
35 El compuesto se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 208B. El producto deseado se aisló como un sólido de color amarillo (2,51 g, 93 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_{10}H_9ClNOS$   $[M+H]^+$   $m/z$  226,00, encontrado 226,0. RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,87 - 7,91 (m, 2H), 7,39 - 7,45 (m, 2H), 7,21 (t,  $J$  = 1,0 Hz, 1H), 4,84 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 2H), 2,31 (t,  $J$  = 5,7 Hz, 1H).

209C. 4-(bromometil)-2-(4-clorofenil)tiazol



El compuesto se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 208C. El producto deseado se aisló como un sólido de color blanco (0,320 g, 83 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_{10}H_8BrClNOS$   $[M+H]^+$   $m/z$  287,92, encontrado 287,9. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,90 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,43 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 4,63 (s, 2H).

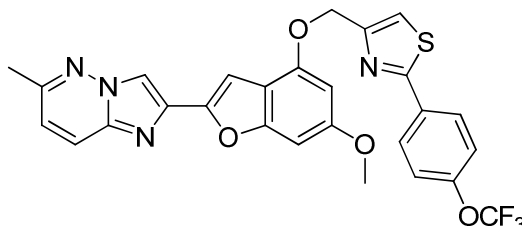
**Ejemplo 209. 2-(4-clorofenil)-4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol**



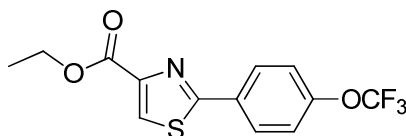
El compuesto se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 208. El material en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 12 g (20 a 100 % EtOAc-DCM), y el polvo de color amarillo obtenido se suspendió en acetonitrilo, se sometió a ultrasonido, se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,087 g, 85 %). CL (Método A): 2,569 min. CLEM (APCI): calc. para  $C_{26}H_{20}ClN_4O_3S$   $[M+H]^+$   $m/z$  503,09, encontrado 503,1. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,20 (s, 1H), 7,92 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,83 (d,  $J = 9,4$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,95 (d,  $J = 9,4$  Hz, 1H), 6,78 (dd,  $J = 2,0, 0,8$  Hz, 1H), 6,48 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

**Ejemplo 210**

4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil) -2-(4-(trifluorometoxi)fenil)tiazol

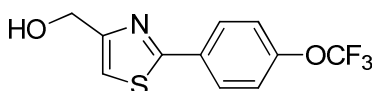


210A. 2-(4-(trifluorometoxi)fenil)tiazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 208A. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 80 g (30 a 100 % DCM-hexanos) para dar el producto deseado como un sólido de color blanco (3,75 g, 87 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_{13}H_{11}F_3NO_3S$   $[M+H]^+$   $m/z$  318,03, encontrado 318,0. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,18 (s, 1H), 8,06 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,31 (d,  $J = 9,0$ , 2H), 4,46 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 1,44 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

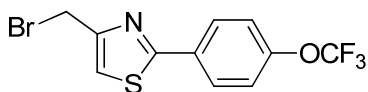
210B. (2-(4-(trifluorometoxi)fenil)tiazol-4-il)metanol



El compuesto se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 208B. El producto deseado se aisló como un sólido de color blanco (2,63 g, 82 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_{11}H_9F_3NO_2S$   $[M+H]^+$   $m/z$  276,02, encontrado 276,0. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: (d,  $J = 8,1$ , 2H), 7,29 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 4,84 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 2,47 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H).

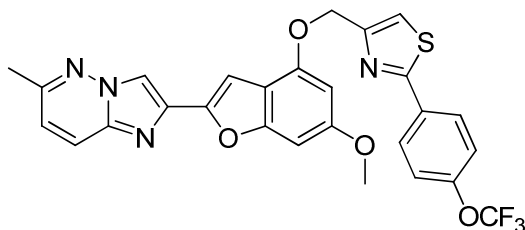


210C. 4-(bromometil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)tiazol



5 El compuesto se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 208C. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 40 g (50 a 100 % DCM-hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,078 g, 22 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_{11}H_8BrF_3NOS$   $[M+H]^+$   $m/z$  337,94, encontrado 338,0. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,00 (d,  $J = 9,0$ , 2H), 7,33 (s, 1H), 7,30 (d,  $J = 9,0$ , 2H), 4,64 (s, 2H).

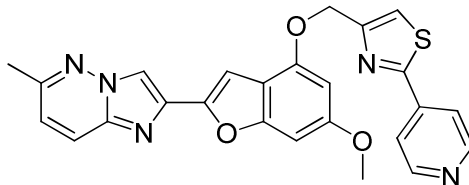
10 **Ejemplo 210.** 4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-2-(4-(trifluorometoxi) fenil)tiazol



15 El compuesto se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 208. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 12 g (10 a 80 % EtOAc-DCM), y el polvo de color amarillo obtenido se suspendió en acetonitrilo, se sometió a ultrasonido y se filtró para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,079 g, 71 %). CL (Método A): 2,544 min. CLEM (APCI): calc. para  $C_{27}H_{20}F_3N_4O_4S$   $[M+H]^+$   $m/z$  553,11, encontrado 553,1. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,20 (s, 1H), 8,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,83 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 6,95 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,49 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

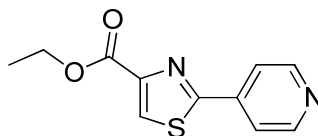
### Ejemplo 211

25 4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-2-(piridin-4-il)tiazol



211A. 2-(piridin-4-il)tiazol-4-carboxilato de etilo

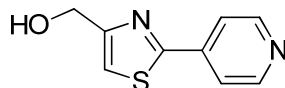
30



35 El compuesto se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 208A. El residuo se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 120 g (30 a 80 % EtOAc-hexanos) para dar el producto deseado como un aceite rojo oscuro (2,18 g, 43 %). CLEM (APCI): calc. para  $C_{11}H_{11}N_2O_2S$   $[M+H]^+$   $m/z$  235,05, encontrado 235,1. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,71 - 8,78 (m, 2H), 8,28 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 7,85 - 7,91 (m, 2H), 4,43 - 4,51 (m, 2H), 1,41 - 1,48 (m, 3H).

211B. (2-(piridin-4-il)tiazol-4-il)metanol

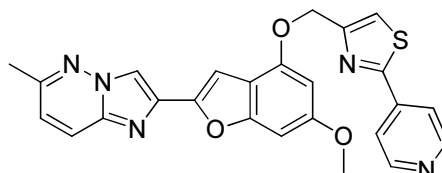
40



Una solución de 2-(piridin-4-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (2,18 g, 9,31 mmol) en EtOH (70 ml) en un matraz de 250 ml en una atmósfera de nitrógeno se enfrió a 0 °C y se trató con  $NaBH_4$  (2,11 g, 55,8 mmol), que se añadió en

porciones pequeñas durante 10 min. Después de 10 min a 0 °C, el baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla enfriada luego se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (15 ml) y se agitó durante 20 min más antes de extraerse con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar un sólido de color tostado que se trituró en Et<sub>2</sub>O para dar el producto como un polvo blanco (1,20 g, 67 %). CLEM (APCI): calc. para C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 193,04, encontrado 193,1. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,69 (d, *J* = 4,4, 2H), 7,85 (d, *J* = 4,4, 2H), 7,66 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,47 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,66 (dd, *J* = 5,7, 1,1 Hz, 2H).

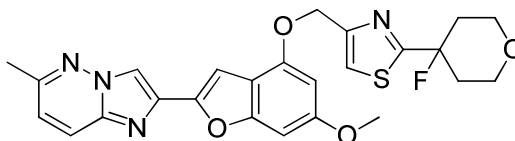
**Ejemplo 211. 4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil) -2-(piridin-4-il)tiazol**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general descrito en el Ejemplo 36. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna RediSep de 12 g (0 a 15 % MeOH-DCM), y el polvo de color amarillo obtenido se suspendió en CH<sub>3</sub>CN, se sometió a ultrasonido, se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,079 g, 71 %). CL (Método A): 2,392 min. CLEM (APCI): calc. para C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 470,12, encontrado 470,2. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,70-8,79 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,81-7,87 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,95 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,48 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

**Ejemplo 212**

2-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol



A una solución de 6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 203B, 0,0285 g, 0,096 mmol) y 4-(bromometil)-2-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol (Ejemplo 119C, 0,027 g, 0,096 mmol) en DMF (2 ml), en nitrógeno, se añadió carbonato de potasio (0,0306 g, 0,222 mmol), y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía de columna (Isco, cartucho de 12 g) que se eluyó con un gradiente de acetato de etilo en diclorometano (de 0 a 100 %). El producto obtenido de la cromatografía en columna se trituró en etanol, y el sólido se recolectó mediante filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título puro (0,034 g, 71 %). CL (Método A): 2,306 min. HRMS (IEN): calc. para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> *m/z* 495,1502, encontrado 495,1797. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 2,03-2,15 (m, 2H), 2,18-2,40 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 3,65-3,76 (m, 2H), 3,81-3,89 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 6,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,89-6,91 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H).

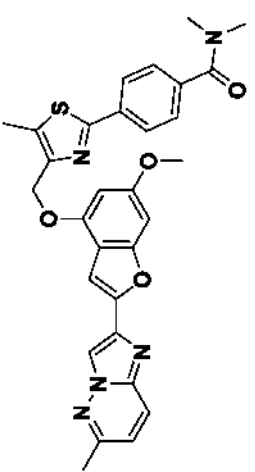
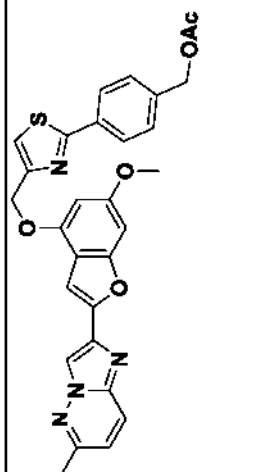
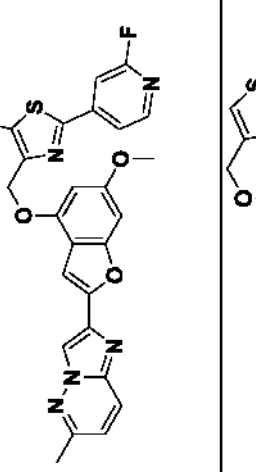
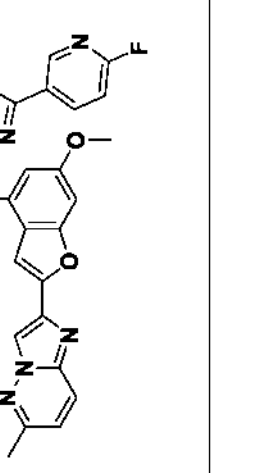
**Ejemplos 213 a 242**

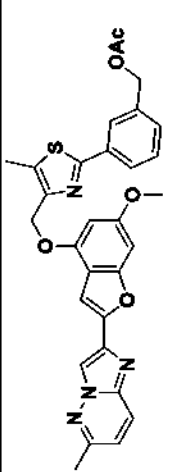
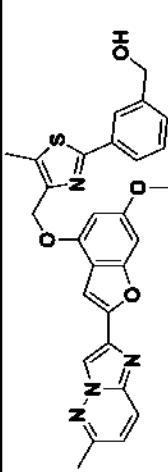
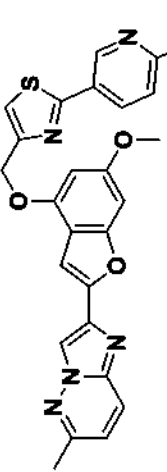
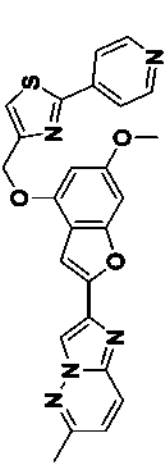
Los siguientes ejemplos se prepararon, se aislaron y se caracterizaron de acuerdo con los métodos descritos anteriormente.

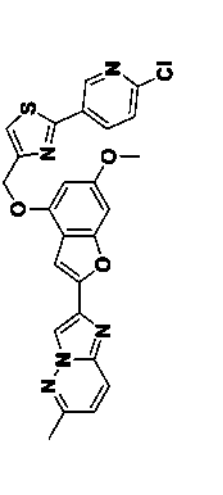
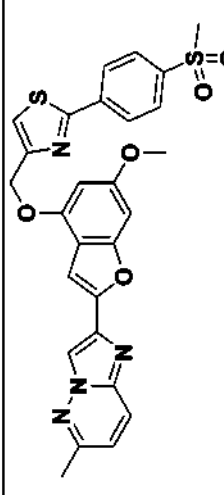
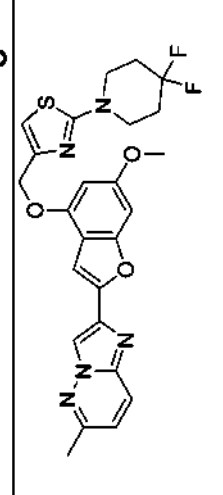
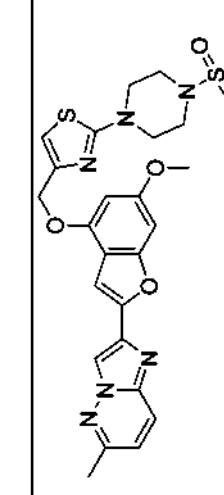
Ej.	Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] <sup>+</sup> m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	CLEM [M+H] <sup>+</sup> m/z	RMN
213		C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	477,1591	2,179 / A	477,1643	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1,86 - 2,0 (m, 2 H), 2,04 - 2,14 (m, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 3,28 (tt, J=11,7, 3,91 Hz, 1 H), 3,57 (tt, J=11,7, 2,0 Hz, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 4,05 - 4,15 (m, 2 H), 5,32 (d, J=1,17 Hz, 2 H), 6,45 (d, J=1,96 Hz, 1 H), 6,76 (dd, J=1,96, 0,78 Hz, 1 H), 6,94 (d, J=9,39 Hz, 1 H), 7,29 (amplio s, 1 H), 7,33 (d, J=0,78 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=9,39 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H).
214		C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	499,1435	2,402 / A	499,1487	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 2,57 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 5,36 (s, 2 H), 6,46 (d, J=1,92 Hz, 1 H), 6,74 (amplio d, 1 H), 6,91 (d, J=9,3 Hz, 1 H), 6,95 (amplio d, J=8,9 Hz, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,80 (d, J=9,3 Hz, 1 H), 7,89 (amplio d, J=8,9 Hz, 2 H), 8,17 (s, 1 H).
215		C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	478,1544	2,446 / A	478,1565	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 2,57 (s, 3 H), 3,45 - 3,49 (m, 4 H), 3,80 - 3,83 (m, 4 H), 3,83 (s, 3 H), 5,10 (s, 2 H), 6,42 (d, J=1,6 Hz, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 6,72 (amplio d, 1 H), 6,91 (d, J=9,46 Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,80 (d, J=9,46 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H).
216		C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	506,1857	2,479 / A	506,1874	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 8,19 (s, 1 H), 7,82 (d, J=9,4 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 6,94 (d, J=9,4 Hz, 1 H), 6,75 (amplio d, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 6,44 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,71 - 3,83 (m, 4 H), 2,76 (dd, J=12,7, 11,2 Hz, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 1,27 (d, J=6,2 Hz, 6 H).

217		$C_{24}H_{23}FN_5O_3S_2$	494, 1315	2, 487 / A	494, 1451	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 8,18 (s, 1H), 8,06 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,09 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,73 (amplo d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,89 - 3,97 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 2,75 - 2,80 (m, 4H), 2,64 (s, 3H).
218		$C_{25}H_{25}N_5O_4S$	492, 17	2, 386 / A	492, 1727	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 8,18 (s, 1H), 7,99 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,05 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,74 (amplo d, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,49 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,78 - 3,96 (m, 8H), 3,86 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,10 - 2,15 (m, 2H).
219		$C_{27}H_{20}N_4O_5S$	513, 1227	2, 574 / A	513, 1281	RMN $^1H$ (400 MHz, $DMSO-d_6$ ) $\delta$ ppm: 8,54 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,46 - 7,55 (m, 2H), 7,31 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (amplo d, 1H), 6,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).
220		$C_{25}H_{22}F_3N_5O_4S$	546, 1417	2, 521 / A	546, 1435	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 8,18 (s, 1H), 7,82 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,93 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,80 - 3,85 (m, 4H), 3,49 - 3,56 (m, 4H), 2,59 (s, 3H).

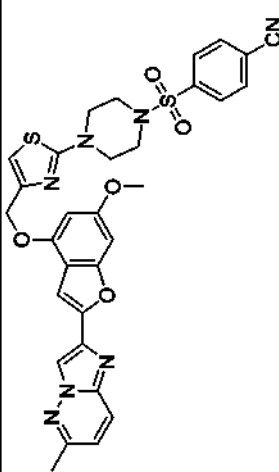
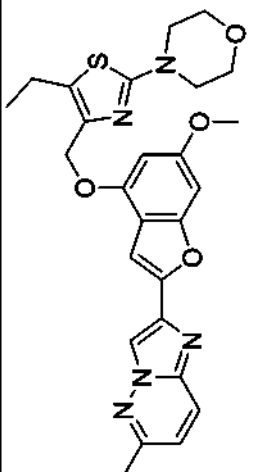
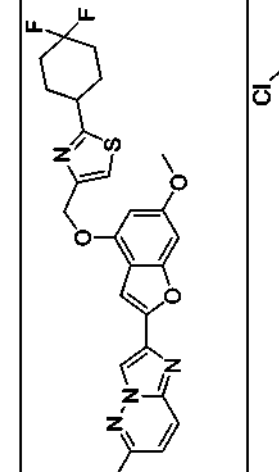
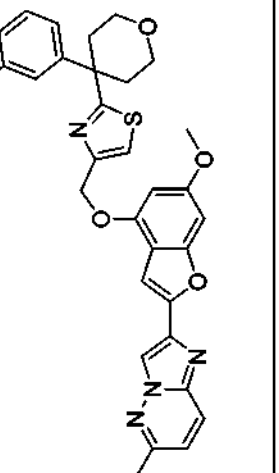
221		$C_{26}H_{22}N_4O_5S$	527,1384	2,513 / A	527,0872	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 8,20 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,73 - 7,77 (m, 1H), 7,47 (amploio t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,15 - 7,22 (m, 1H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,77 (amploio d, 1H), 6,48 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).
222		$C_{26}H_{20}N_4O_4S$	485,1278	2,441 / A	485,1284	RMN $^1H$ (400 MHz, $DMSO-d_6$ ) $\delta$ ppm: 9,78 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,35 - 7,41 (m, 2H), 7,26 - 7,35 (m, 2H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,84 - 6,93 (m, 2H), 6,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).
223		$C_{29}H_{25}N_5O_4S$	540,17	2,527 / A	540,1686	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 8,20 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,94 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,77 (amploio d, 1H), 6,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,14 (amploio s, 3H), 3,02 (amploio s, 3H), 2,60 (s, 3H).
224		$C_{27}H_{19}N_5O_3S$	494,1281	2,556 / A	494,1298	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 8,20 (s, 1H), 8,07 - 8,13 (m, 2H), 7,83 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,73 - 7,79 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,36 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,78 (amploio d, 1H), 6,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

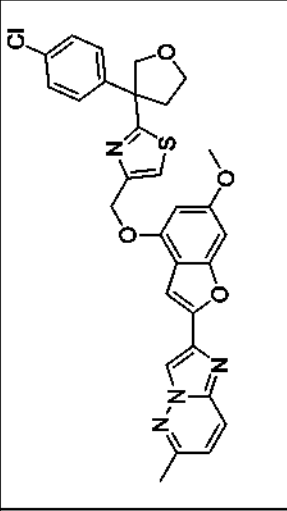
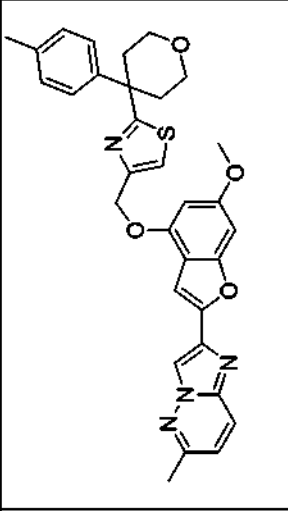
225		C <sub>30</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	554,1857	2. / A	554,1865	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 8,18 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,76 (amplo s, 1H), 6,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,14 (amplo s, 3H), 3,02 (amplo s, 3H), 2,59 (s, 6H).
226		C <sub>29</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	541,154	2,585 / A	541,1537	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 8,20 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,94 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,77 (amplo d, 1H), 6,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).
227		C <sub>28</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	502,1344	2,299 / A	502,1344	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 8,29 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,45 (amplo s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,77 (amplo s, 1H), 6,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).
228		C <sub>25</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	488,1187	2,249 / A	488,1189	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 8,81 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,40 (ddd, J = 8,6, 7,4, 2,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (amplo s, 1H), 7,05 (dd, J = 8,6, 3,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,78 (amplo d, 1H), 6,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

229		$C_{30}H_{26}N_4O_5S$	555,1697	2,573 / A	555, 1717	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 8,18 (s, 1H), 7,94 (amplo s, 1H), 7,82 - 7,90 (m, 1H), 7,82 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,38 - 7,47 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,93 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,76 (amplo d, 1H), 6,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).
230		$C_{26}H_{24}N_4O_4S$	513,1591	2,472 / A	513, 1593	RMN $^1H$ (400 MHz, $DMSO-d_6$ ) $\delta$ ppm: 8,55 (s, 1H), 8,00 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (amplo d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,37 - 7,49 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,17 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,89 (amplo s, 1H), 6,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,34 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,57 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).
231		$C_{26}H_{21}N_5O_3S$	484,1438	2,111 / A	484, 1446	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 9,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,43 (amplo s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).
232		$C_{25}H_{19}N_5O_3S$	470,1281	2,127 / A	470, 1285	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 8,68 - 8,80 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,82 - 7,89 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,95 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,78 (amplo d, 1H), 6,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

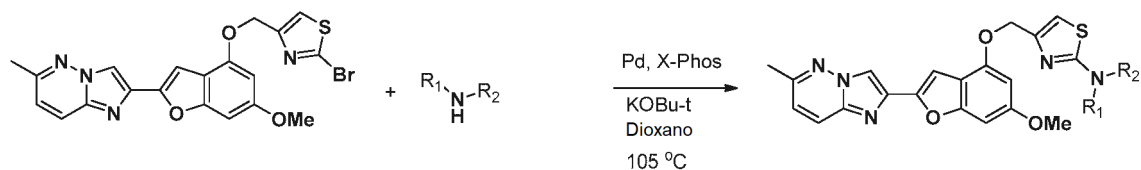
233		$C_{25}H_{18}ClN_5O_3S$	504,0892	2,355 / A	504,0892	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 8,97 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,95 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 6,78 (amplo d, 1H), 6,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).
234		$C_{27}H_{22}N_4O_5S_2$	547,1104	2,250 / A	547,1126	RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ ppm: 8,17 - 8,21 (m, 3H), 8,04 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,52 (amplo s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,95 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 6,78 (amplo d, 1H), 6,49 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).
235		$C_{25}H_{23}F_2N_5O_3S$	512,149	2,339 / A	512,2	RMN $^1H$ ( $CDCl_3$ , 400 MHz) $\delta$ ppm: 8,19 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,45 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,65 - 3,73 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,04 - 2,19 (m, 4H).
236		$C_{25}H_{26}N_6O_5S_2$	555,1484	2,205 / C	555,1492	RMN $^1H$ ( $CDCl_3$ , 400 MHz) $\delta$ ppm: 8,54 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,51 - 3,59 (m, 4H), 3,22 - 3,29 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).



237		$C_{31}H_{27}N_7O_5S_2$	642, 1593	2, 344 / C	642, 1605	RMN $^1H$ (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) $\delta$ ppm: 8,17 (s, 1H), 7,85 - 7,94 (m, 5H), 7,65 (amplio s, 1H), 7,18 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,42 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,84 - 3,88 (m, 3H), 3,64 - 3,70 (m, 4H), 3,20 - 3,25 (m, 4H), 2,67 (s, 3H).
238		$C_{28}H_{27}N_5O_4S$	506, 1862	2, 214 / C	506, 1864	RMN $^1H$ (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) $\delta$ ppm: 8,17 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,53 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,79 - 3,85 (m, 4H), 3,42 - 3,48 (m, 4H), 2,79 (c, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,23 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).
239		$C_{26}H_{24}F_2N_4O_3S$	511, 1615	2, 509 / F	511, 1652	RMN $^1H$ (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) $\delta$ ppm: 8,54 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,19 - 1,92 (m, 6H), 1,77 (m, 2H).
240		$C_{31}H_{27}ClN_4O_4S$	587, 1520	2, 009 / F	587, 1564	RMN $^1H$ (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) $\delta$ ppm: 8,53 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 3H), 7,30 (dt, $J = 2,0, 7,0$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,65 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,35 (m, 2H).

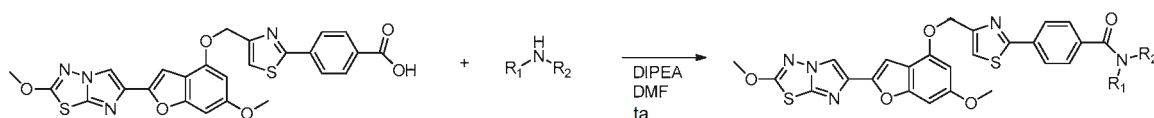
241		C <sub>30</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	573,1363	2,564/ F	573,1397	<p>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm:</p> <p>8,54 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,41 (s, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,19 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,97 – 3,88 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,54 (s, 3H).</p>
242		C <sub>32</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	567,2066	2,622/ F	567,2117	<p>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm:</p> <p>8,54 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,27 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 – 3,68 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).</p>

Los Ejemplos 243 a 286 se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento:



- 5 2-bromo-4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol (Ejemplo 205, 15 mg, 0,031 mmol) en dioxano (0,6 ml) se añadió en un tubo Wheaton (16 x 100 mm) que contiene una amina (0,108 mmol) y una barra agitadora. Luego, a la solución, se añadieron butóxido de potasio (8,1 mg, 72  $\mu$ mol) y aducto de metil-*t*-butiléter de paladio-cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) (2,1 mg, 2,9  $\mu$ mol). Todos los tubos se taparon y se calentaron a 105 °C en un bloque de calentamiento
- 10 durante la noche. Todas las muestras se secaron mediante un flujo de nitrógeno, se disolvieron en DMF (1,0 ml), se filtraron con un filtro Whatman 0,45  $\mu$ m PVDF y se purificaron mediante HPLC preparativa.

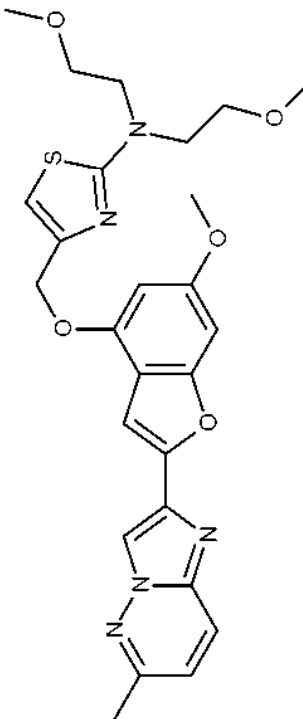
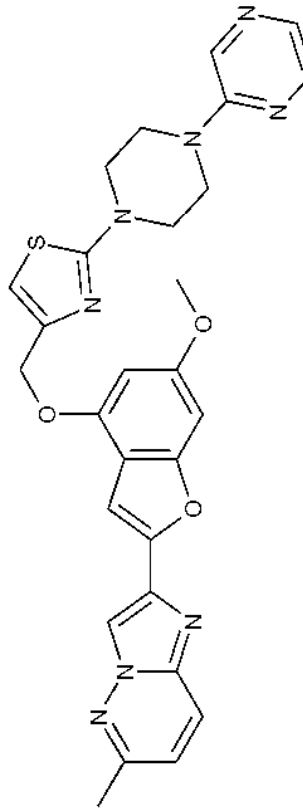
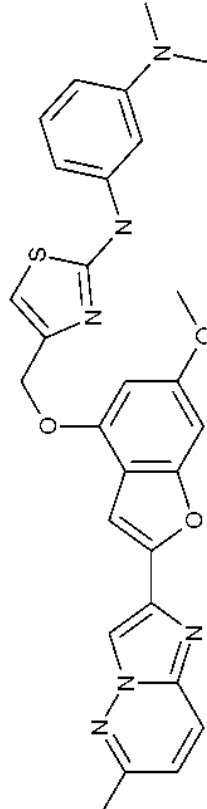
Los Ejemplos 287 a 317 se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento:



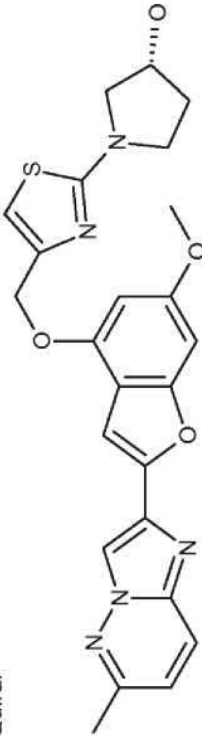
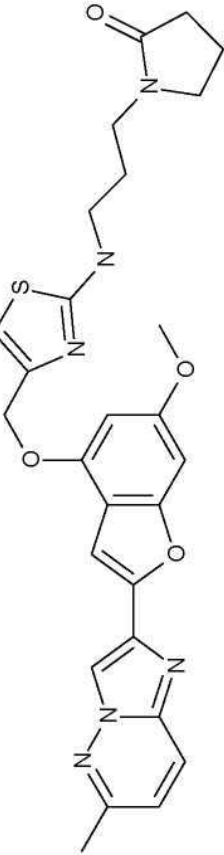
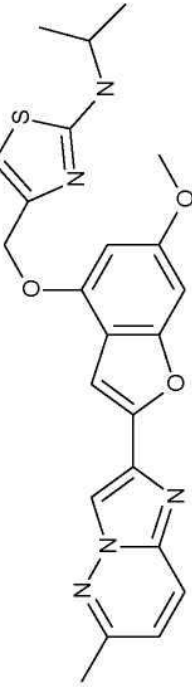
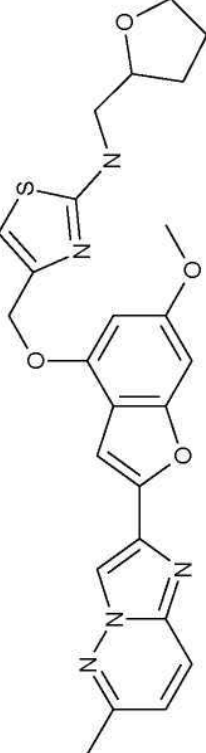
- 15 Se añadieron HATU (9,71 mg, 26  $\mu$ mol) y DIPEA (14  $\mu$ l, 79  $\mu$ mol) a una solución de ácido 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)benzoico (Ejemplo 39D, 10,5 mg, 20  $\mu$ mol) en DMF (0,6 ml) en un tubo Wheaton (16 x 100 mm). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5
- 20 minutos y luego se añadió la solución de la amina (200  $\mu$ mol) en DMF, y el tubo se tapó y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante HPLC preparativa.

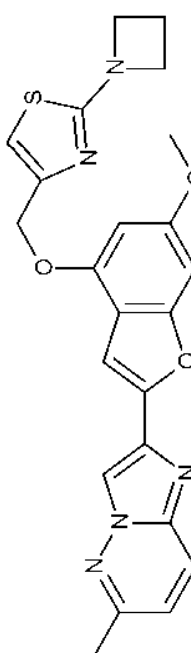
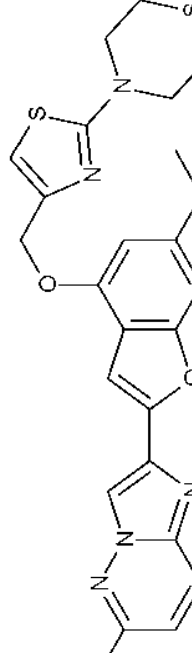
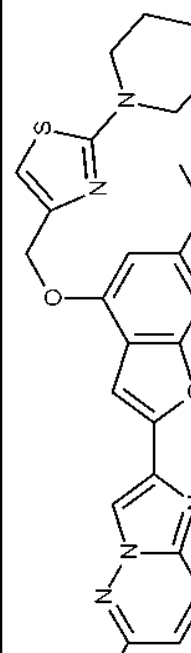
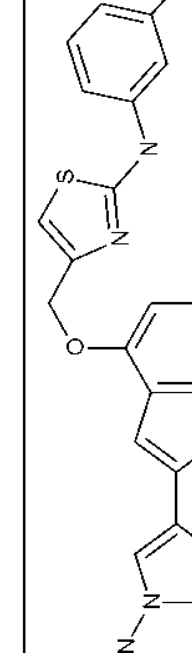
- 25 En las estructuras establecidas a continuación para los Ejemplos 243 a 317, la "-O" unido a un átomo de carbono se usa para indicar un grupo "-OH". De manera similar, en las estructuras establecidas a continuación para los Ejemplos 243 a 317, la "N" unida a un átomo de carbono se usa para indicar una porción "NH".

Ejemplo	Estructura	Peso de la Fórmula	CLEM [M+H] <sup>+</sup> m/z	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC
243		520,61	521,23	2,50	G
244		520,61	521,23	4,12	G
245		498,57	499,19	2,64	H

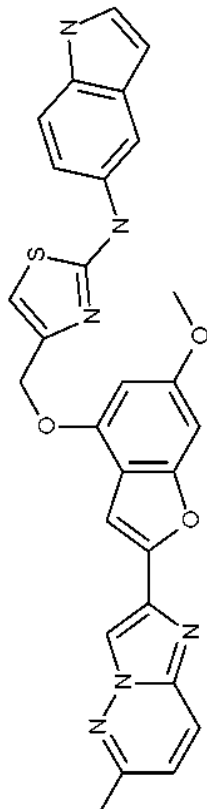
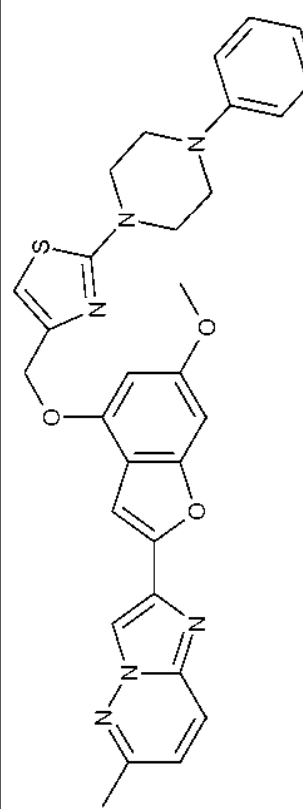
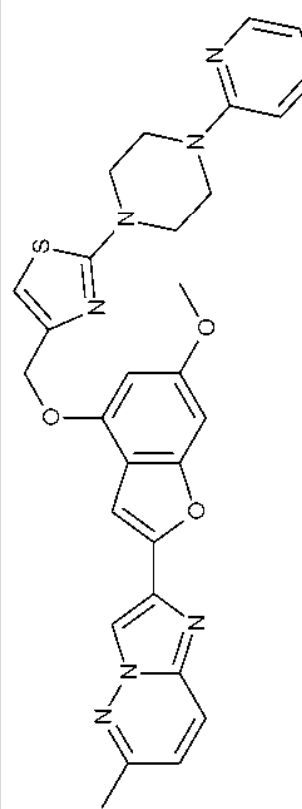
246	 <chem>CN1C=NC2=C1C=CC=N2c3ccoc3c4ccc(OC)c(COC5=CN=C(S5)CN(CCC)CC)C4</chem>	523,61	524,24	3,03	G
247	 <chem>CN1C=NC2=C1C=CC=N2c3ccoc3c4ccc(OC)c(COC5=CN=C(S5)N6CCN(C7=CN=CN=C7)CC6)C4</chem>	554,63	553,34	4,45	G
248	 <chem>CN1C=NC2=C1C=CC=N2c3ccoc3c4ccc(OC)c(COC5=CN=C(S5)N(C6=CC=C(C=C6)N(C)C)C5)C4</chem>	526,62	527,23	4,60	G

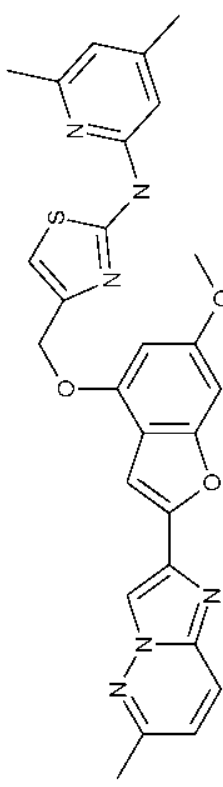
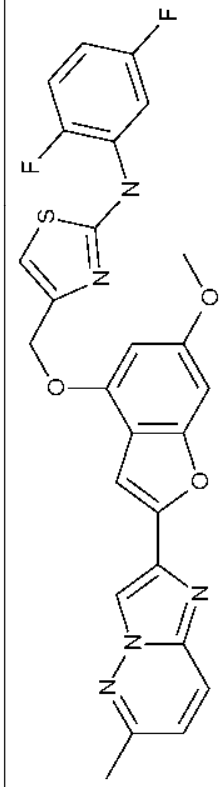
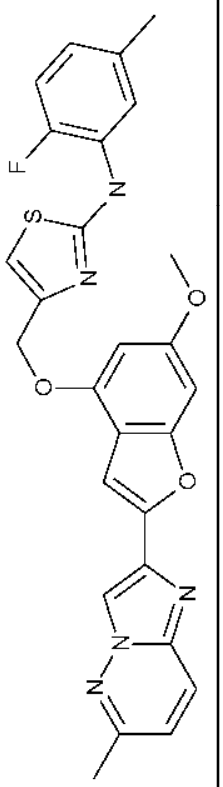
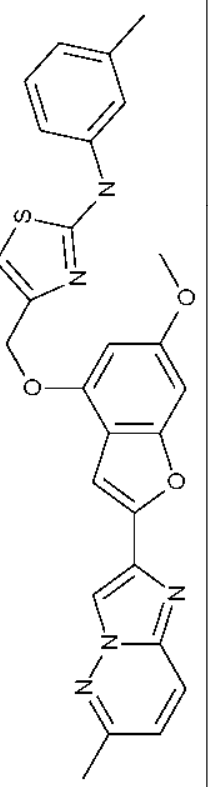
249		465, 53	466, 18	4, 13	G
250		474, 54	475, 17	4, 12	G
251		465, 53	466, 14	4, 12	G
252		518, 64	519, 26	2, 36	H

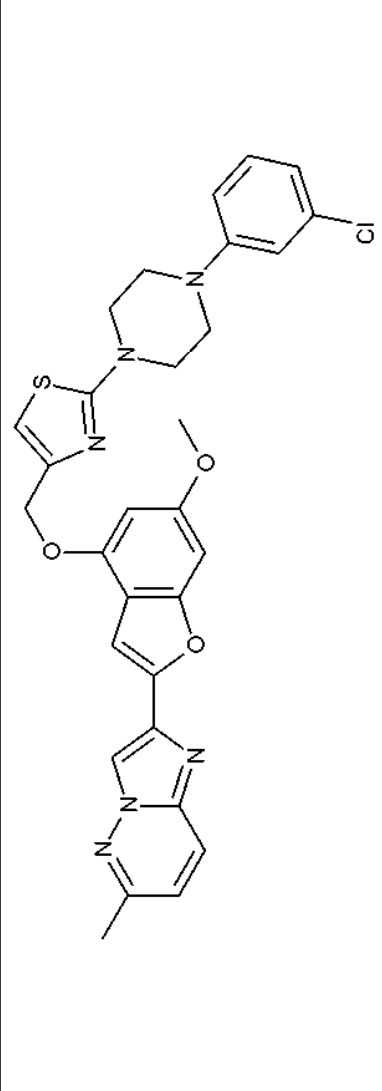
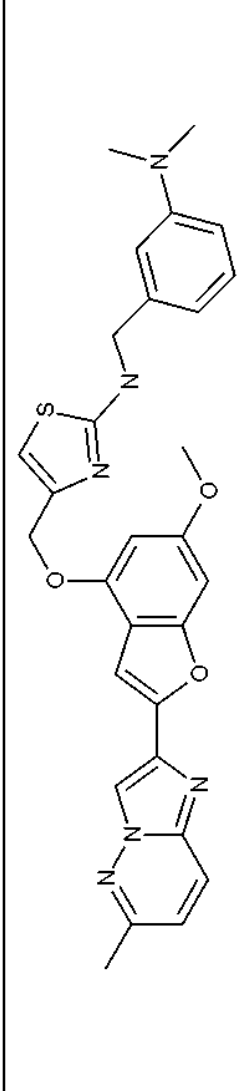
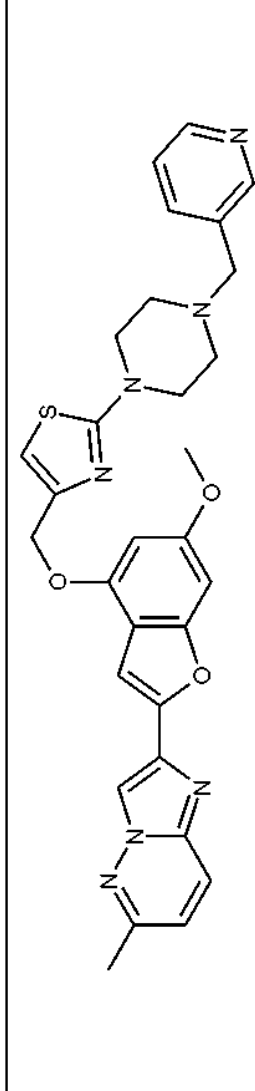
253	<p>Quiral</p> 	477,54	478,22	4,10	G
254		532,62	533,23	4,11	G
255		449,53	450,19	3,08	H
256		491,57	492,20	4,26	G

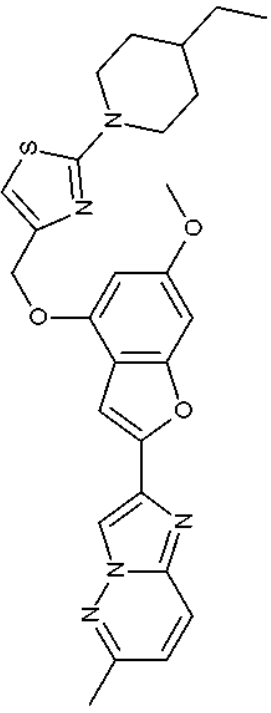
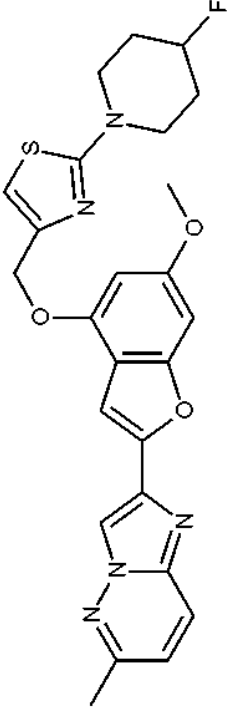
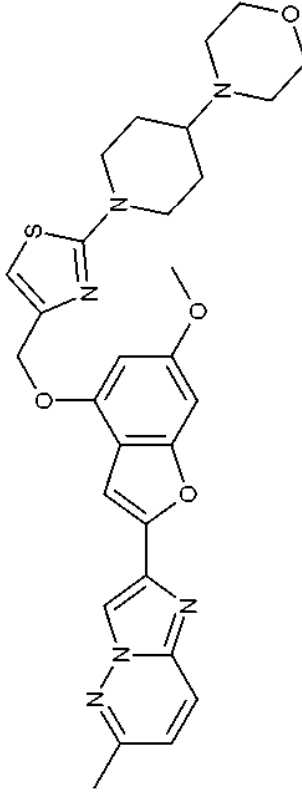
257		447,52	448,02	2,96	H
258		493,61	494,21	3,15	H
259		489,60	490,26	4,74	G
260		508,56	509,21	3,14	H

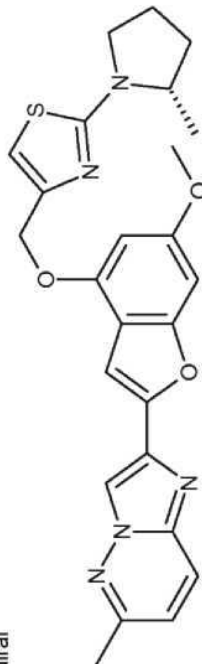
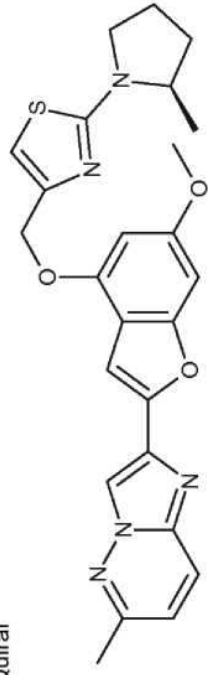
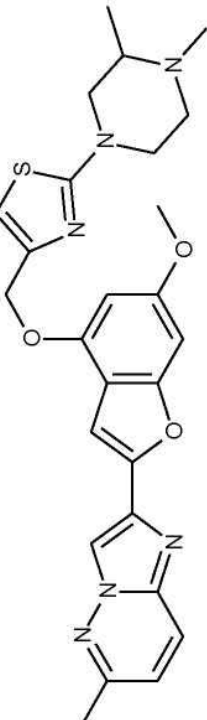
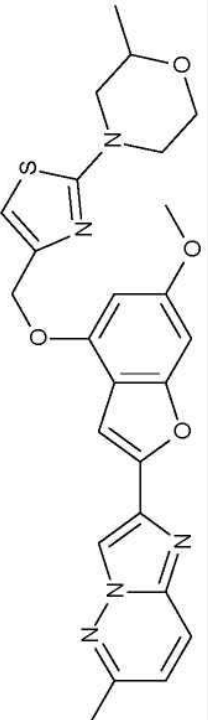


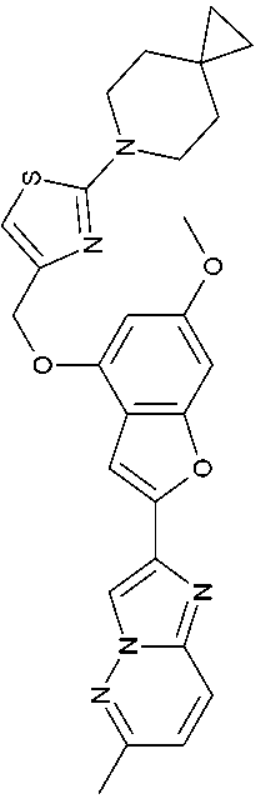
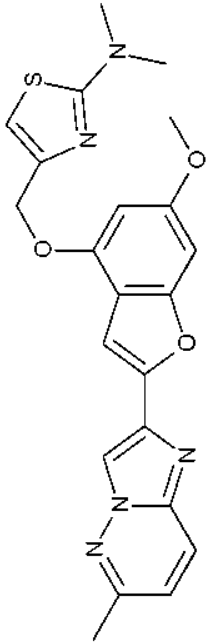
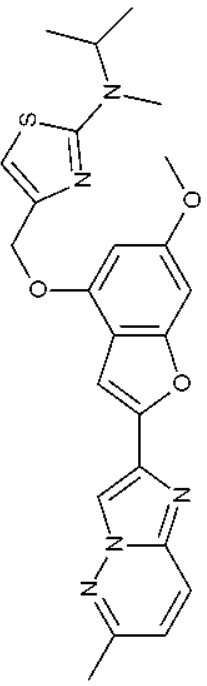
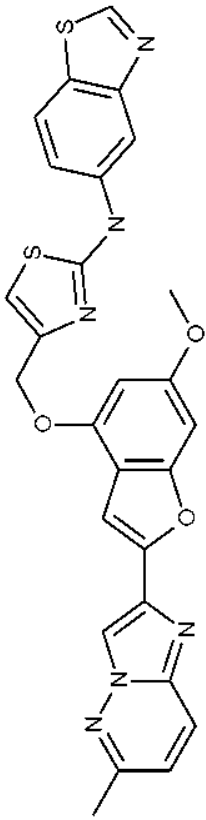
261		522,59	523,20	2,96	H
262		552,66	553,03	3,54	H
263		553,64	554,01	3,27	H

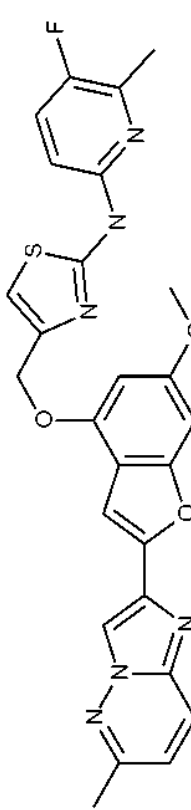
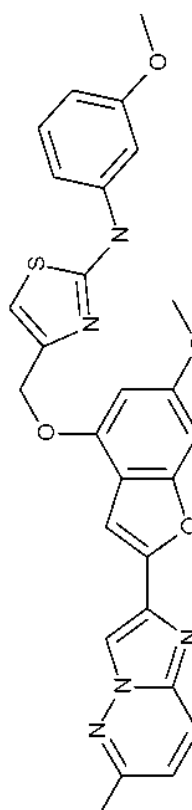
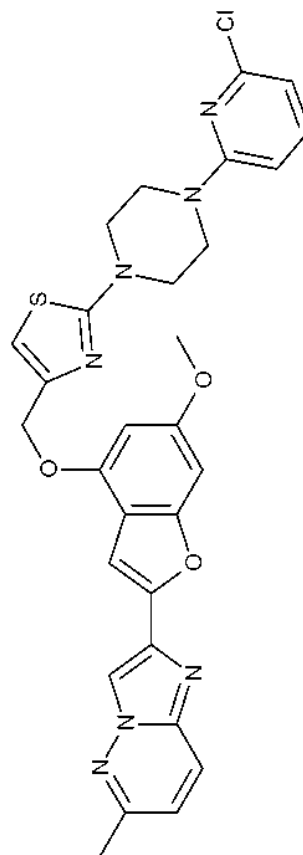
264		512,59	513,26	4,73	G
265		519,53	520,19	3,33	H
266		515,57	516,23	3,36	H
267		497,58	498,22	4,59	G

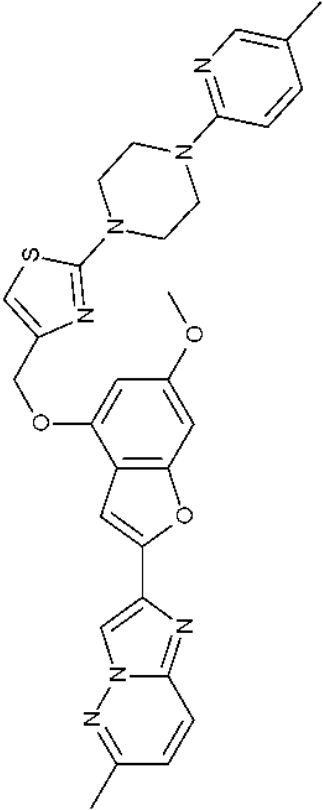
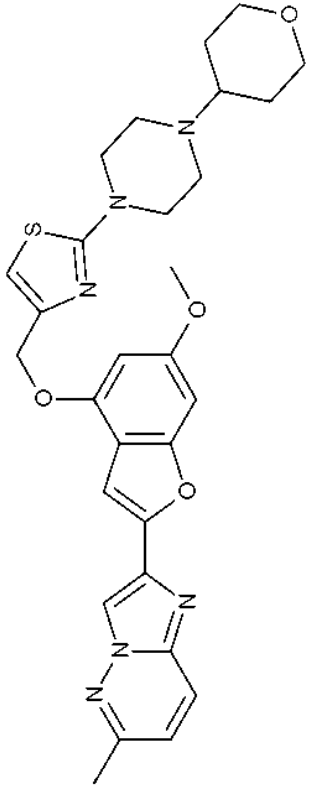
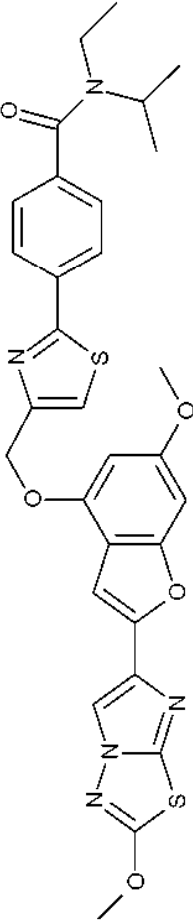
268	 <chem>Cc1nc2ccn2c1-c1ccoc1-c1ccc(OC)c1CSC(=N1CCN(C1)c2ccc(Cl)cc2)</chem>	587,10	587,17	3,68	H
269	 <chem>Cc1nc2ccn2c1-c1ccoc1-c1ccc(OC)c1CN(C)Cc2ccc(N(C)C)cc2</chem>	540,65	541,27	3,22	H
270	 <chem>Cc1nc2ccn2c1-c1ccoc1-c1ccc(OC)c1CSC(=N1CCN(C1)Cc2ccncc2)</chem>	567,67	568,26	2,86	H

271		503,63	504,06	3,74	H
272		493,56	494,24	3,11	H
273		560,68	561,02	2,77	H

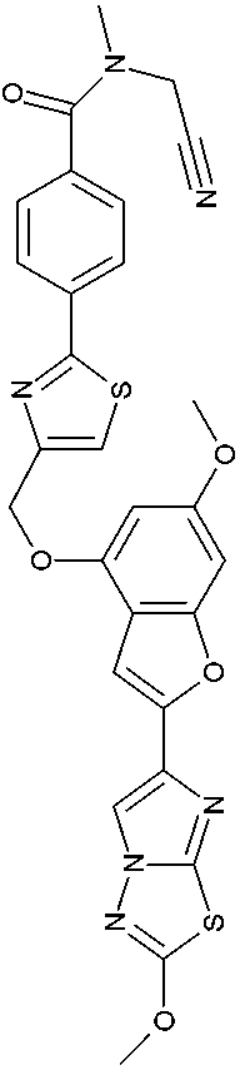
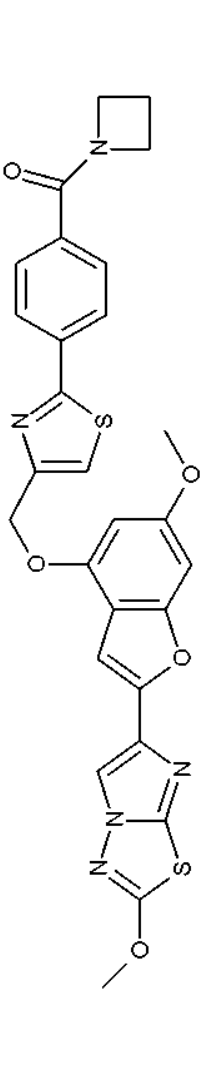
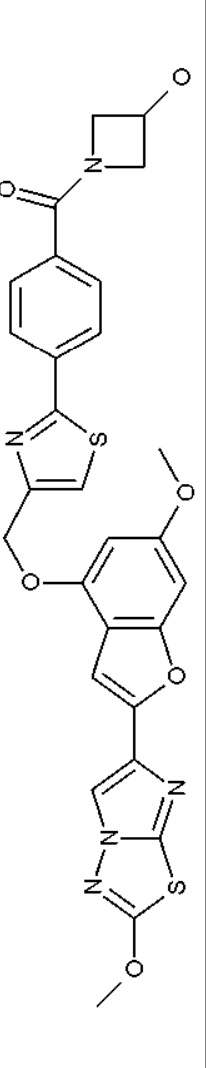
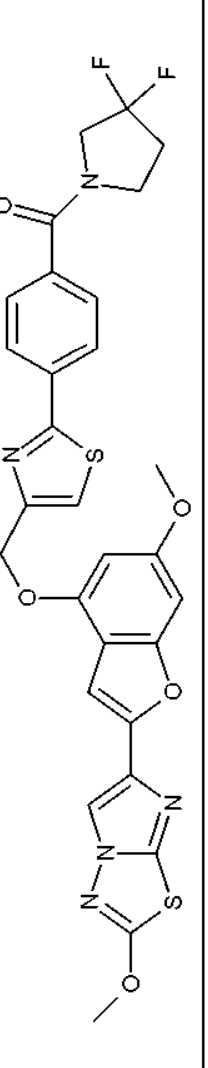
274	Quiral 	475,57	476,04	3,31	H
275	Quiral 	475,57	476,06	3,31	H
276		504,61	505,24	4,34	G
277		491,57	492,22	4,38	G

278		501,61	502,24	3,52	H
279		435,51	436,21	2,88	H
280		463,56	464,06	3,30	H
281		540,63	541,16	4,37	G

282		516,56	517,18	4,65	G
283		513,58	514,21	3,17	H
284		588,09	587,96	3,62	H

285		567,67	568,24	4,60	G
286		560,68	561,28	2,77	H
287		603,723	604,4	3,38	H



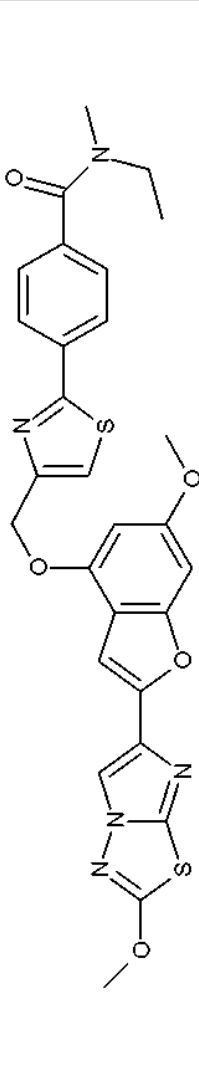
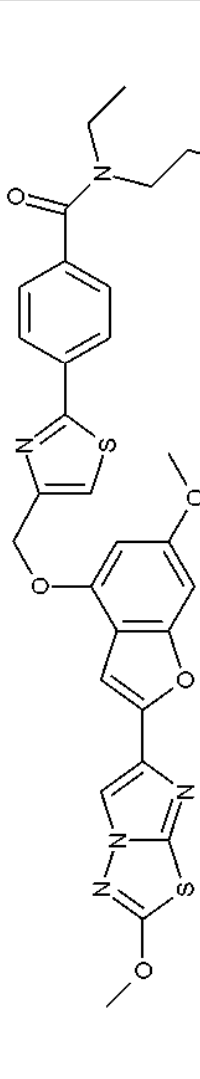
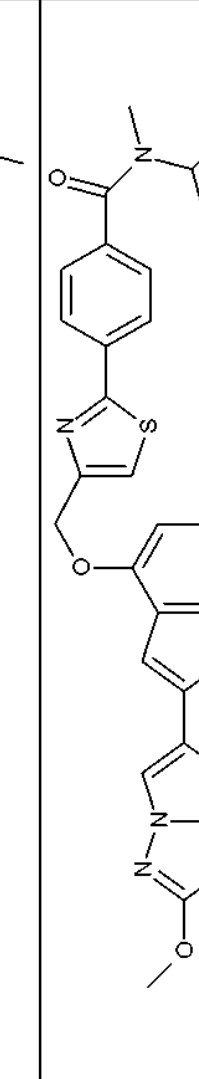
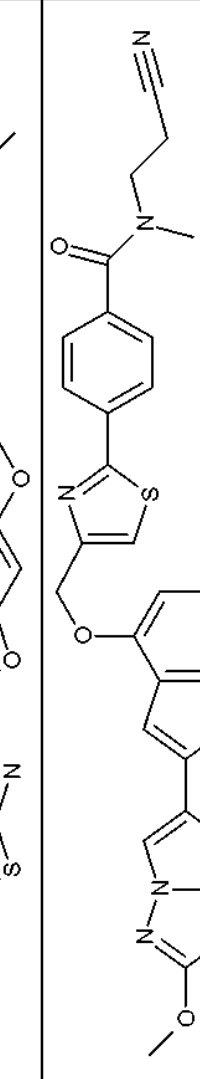
288		586,6521	587,4	3,04	H
289		573,6533	574,4	3,00	H
290		589,6527	590,4	4,06	G
291		623,6611	624,5	4,31	G

292		614,7059	615,5	4,17	G
293		577,6417	578,4	4,05	G
294		603,6796	604,4	4,24	G
295		589,6527	590,5	3,87	G

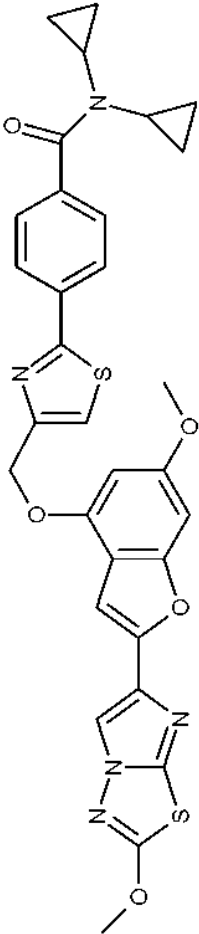
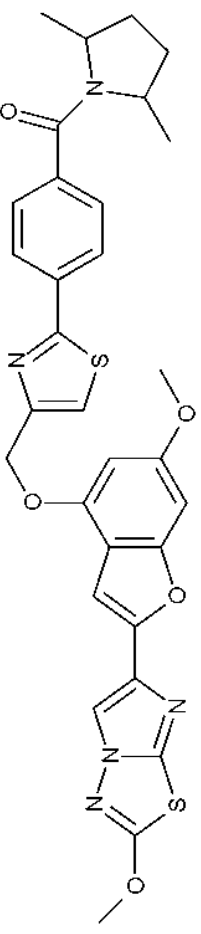
296		587,6802	588,4	4,36	G
297		603,723	604,5	4,52	G
298		603,6796	604,4	4,13	G
299		601,7071	602,5	4,43	G

300		591,6686	592,5	4,09	G
301		587,6802	588,7	4,42	G
302		615,734	616,4	4,53	G
303		615,734	616,4	4,50	G

304		575,6692	576,4	4,28	G
305		615,6137	616,5	4,35	G
306		561,6423	562,4	4,20	G
307		604,7108	605,5	4,04	G

308		575,6692	576,4	4,27	G
309		603,723	604,5	4,54	G
310		589,6961	590,5	4,37	G
311		714,7029	601,5	4,12	G

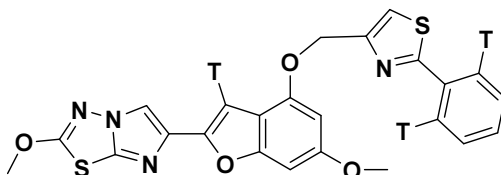
312		615,734	616,4	4,53	G
313		643,7877	644,4	4,68	G
314		601,7071	602,3	4,45	G
315		573,6533	574,3	4,26	G

316	 <chem>COC1=CN=C(S1)C2=CN=CN2C3=C(C=C(C=C3)OC)OC4=CC=C(C=C4)C(=O)N5C6CC6C5</chem>	613,7181	614,4	4,45	G
317	 <chem>COC1=CN=C(S1)C2=CN=CN2C3=C(C=C(C=C3)OC)OC4=CC=C(C=C4)C(=O)N5C(C)CC(C)5</chem>	615,734	616,3	4,50	G



## Ejemplo 318

2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol identificado como tritio



Una matriz Trisorber con una barra agitadora se cargó con 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (Ejemplo 3, 0,50 mg, 1,02  $\mu$ mol) y catalizador de Crabtree (hexafluoridofosfato de ((*SP*-4)tris(ciclohexil)fosfan[(1-2- $\eta$ :5-6- $\eta$ )-cicloocta-1,5-dien]piridiniridio) (2,3 mg, 2,86  $\mu$ mol). A esto se añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,50 ml) mediante jeringa. El matraz se unió al Trisorber y se sometió a ciclos de congelamiento, bombeo y descongelamiento para retirar los gases disueltos. A la mezcla de reacción se añadió 1,0 Ci de gas tritio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se retiró mediante un evaporador giratorio. El producto en bruto se disolvió en etanol, y el tritio lábil se intercambió cuando se retiró el etanol mediante el evaporador giratorio. Esto se repitió dos veces más. El producto en bruto se disolvió en 5,0 ml de etanol. Una alícuota de la mezcla en bruto (20  $\mu$ l) se diluyó en 5,0 ml de etanol. Una alícuota de 20  $\mu$ l de esta solución diluida se contó mediante conteo de centelleo de líquidos e indicó que había 207 mCi de material sometido a tritio. El análisis mediante HPLC (Agilent 1100 HPLC con un detector radioquímico BetaRam, columna = Phenomenex Luna 5  $\mu$ m C18(2), 250 X 4,6 mm, fase móvil A= 100 agua: 1 TFA, fase móvil B = 1000 acetonitrilo: 1 TFA. Gradiente = 0 min 90 % B, 8 min 90 % B, 15 min 100 % B, velocidad de flujo = 1,0 ml/min) indicó que la mezcla del producto en bruto contenía 8,5 % del producto deseado (tiempo de retención = 6,4 min). El producto en bruto se purificó mediante Semi-HPLC preparativa (Agilent 1100 HPLC, Columna = Phenomenex Luna, 5  $\mu$ m C18(2), 10 X 250 mm, Fase móvil A = 700  $\text{CH}_3\text{CN}$  : 300 agua con 0,1 % TFA, fase móvil B = MeOH, Gradiente = 0 min 100 % A, 25 min 100 % A, 30 min 100 % B, velocidad de flujo = 4,0 ml/min, detección de UV a 305 nm. Las fracciones que contenían producto se recolectaron con tiempos de retención de 20,2 a 23,5 min. Las fracciones recolectadas se agruparon, y el disolvente se retiró mediante evaporador giratorio. El producto resultante se disolvió en 8,5 ml de 90:10 etanol : agua para producir una solución 1,0 mCi/ml, 8,5 mCi en total. Análisis mediante HPLC/Rad (sistema Agilent 1100 HPLC, columna = Phenomenex Luna 5  $\mu$ m C18(2), 4,6 X 150 mm, fase móvil A = agua 1000 : 1 TFA, fase móvil D = acetonitrilo. Gradiente = 0 min 65 % D, 20 min 65 % D, 25 min 100 % D, 35 min 100 % D, velocidad de flujo = 1,2 ml/min; detección de UV a 305 nm, tiempo de retención = 11,95 min, 99,74 % radioquímicamente puro. El análisis mediante CL/EM (+ ion) indicó m/z =491/492/493/494/495/486/497/498/499. La actividad específica se determinó mediante CL/EM a través de la comparación con el análisis mediante CL/EM del Ejemplo 3 no identificado y fue de 42,5 Ci/mmol.  $^3\text{H}$ -RMN (320 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,02 (s, T), 7,09 (s, T).

## BIOLOGÍA

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

Resulta conveniente encontrar compuestos con características ventajosas y mejoradas en comparación con los inhibidores plaquetarios conocidos, en una o más de las siguientes categorías que se proporcionan como ejemplo y no son taxativas: (a) propiedades farmacocinéticas, que incluyen la biodisponibilidad oral, la semivida y la depuración; (b) propiedades farmacéuticas; (c) requisitos de dosis; (d) factores que disminuyen las características de máximo a mínimo de la concentración en sangre; (e) factores que aumentan la concentración del fármaco activo en el receptor; (f) factores que disminuyen la responsabilidad de interacciones farmacológicas clínicas; (g) factores que disminuyen los posibles efectos secundarios adversos, que incluyen la selectividad contra otras dianas biológicas; y (h) un índice terapéutico mejorado menos propenso al sangrado; y (h) factores que mejoran los costos de fabricación o la viabilidad.

Como se usa en el presente documento, el término "compuesto" significa una sustancia química natural o derivada artificialmente. Los compuestos pueden incluir, por ejemplo, péptidos, polipéptidos, moléculas orgánicas sintéticas, moléculas orgánicas naturales, moléculas de ácidos nucleicos, moléculas de ácidos nucleicos de péptidos y componentes y derivados de los mismos.

Como se usa en el presente documento, el término "paciente" abarca todas las especies de mamíferos.

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

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

En otras formas de realización, el sujeto es una especie que tiene un repertorio de receptores plaquetarios PAR3/PAR4 dual. Como se usa en el presente documento, la expresión "repertorio de receptores plaquetarios PAR3/PAR4 dual" significa que un sujeto expresa PAR3 y PAR4 en plaquetas o sus precursores. Los sujetos de ejemplo que tienen un repertorio de receptores plaquetarios PAR1/PAR4 dual incluyen roedores y conejos.

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

Como se usan en el presente documento, los términos "profilaxis" o "prevención" abarcan el tratamiento preventivo de un estado de enfermedad subclínico en un mamífero, particularmente en un ser humano, con el fin de reducir la probabilidad de que se produzca un estado de enfermedad clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva en función de factores que se sabe aumentan el riesgo de sufrir un estado de enfermedad clínica, en comparación con la población general. Las terapias de "profilaxis" se pueden dividir en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un sujeto que aún no presentó un estado de enfermedad clínica, mientras que la prevención secundaria se define como la prevención de una segunda ocurrencia del mismo estado de enfermedad o de uno similar.

Como se usa en el presente documento, la "reducción del riesgo" abarca terapias que disminuyen la incidencia del desarrollo de un estado de enfermedad clínica. Como tales, las terapias de prevención primaria y secundaria son ejemplos de reducción del riesgo.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra sola o en combinación para inhibir y/o antagonizar PAR4 y/o para prevenir o tratar los trastornos enumerados en la presente. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de ingredientes activos que producen el efecto preventivo o terapéutico, ya sea que se administren de manera combinada, serial o simultánea.

Como se usa en el presente documento, el término "trombosis" se refiere a la formación o a la presencia de un trombo (pl. trombos) con un vaso sanguíneo que puede causar isquemia o infarto de los tejidos suministrados por el vaso. Como se usa en el presente documento, el término "embolia" se refiere a un bloqueo repentino de una arteria mediante un coágulo o material extraño que fue transportado hasta el sitio de incrustación por el torrente sanguíneo. Como se usa en el presente documento, el término "tromboembolia" se refiere a la obstrucción de un vaso sanguíneo con material trombótico transportado por el flujo sanguíneo desde el sitio de origen para tapar otro vaso. La expresión "trastornos tromboembólicos" implica trastornos tanto "trombóticos" como "embólicos" (definidos anteriormente).

Como se usa en el presente documento, la expresión "trastornos tromboembólicos" incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares o cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cavidades cardíacas o en la circulación periférica. Como se usa en el presente documento, la expresión "trastornos tromboembólicos" también incluye trastornos específicos seleccionados de angina inestable u otros síndromes coronarios agudos, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio o infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, accidente isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, flebotrombosis, flebotrombosis profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis provocada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis, entre otros. Los implantes o dispositivos médicos incluyen, entre otros: válvulas protésicas, válvulas artificiales, catéteres permanentes, *stents*, oxigenadores de la sangre, derivaciones, puertos de acceso vasculares, dispositivos de asistencia ventricular y corazones o cavidades cardíacas artificiales, e injertos de los vasos. Los procedimientos incluyen, entre otros: *bypass* cardiopulmonar,

intervención coronaria percutánea y hemodiálisis. En otra forma de realización, la expresión "trastornos tromboembólicos" incluye síndrome coronario agudo, apoplejía, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) para uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, flebotrombosis, flebotrombosis profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis provocada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) para uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de síndrome coronario agudo, apoplejía, trombosis venosa, fibrilación auricular y trombosis provocada por implantes y procedimientos médicos.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) para uso en la profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, muerte súbita isquémica, accidente isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, flebotrombosis, flebotrombosis profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis provocada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) para uso en la profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de un síndrome coronario agudo, apoplejía, trombosis venosa y trombosis provocada por implantes y dispositivos médicos.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) para uso en la profilaxis secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio recurrente, accidente isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, flebotrombosis, flebotrombosis profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis provocada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) para uso en la profilaxis secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de síndrome coronario agudo, apoplejía, fibrilación auricular y trombosis venosa.

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

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

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

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

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

La trombosis se ha asociado a varios tipos de tumores, por ejemplo, cáncer de páncreas, cáncer de mama, tumores cerebrales, cáncer de pulmón, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer gastrointestinal y linfoma de Hodgkin o de no Hodgkin. Estudios recientes sugieren que la frecuencia del cáncer en pacientes con trombosis refleja que la frecuencia de un tipo particular de cáncer en la población general. (Levitan, N. et al., *Medicine* (Baltimore), 78(5):285-291 (1999); Levine M. et al., *N. Engl. J. Med.*, 334(11):677-681 (1996); Blom, J.W. et al., *JAMA*, 293(6):715-722

(2005.) Por lo tanto, los tipos de cáncer más comunes asociados a la trombosis en los hombres son cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer cerebral y cáncer de pulmón, y en las mujeres, cáncer de mama, cáncer de ovarios y cáncer de pulmón. La tasa tromboembolismo venoso (VTE) observada en pacientes de cáncer es considerable. Las variaciones de las tasas de VTE entre diferentes tipos de tumores se relacionan, más  
5 probablemente, con la selección de la población de pacientes. Es posible que los pacientes de cáncer con riesgo de padecer trombosis tengan algunos de los siguientes factores de riesgos o todos ellos: (i) la etapa del cáncer (es decir, presencia de metástasis), (ii) la presencia de catéteres venosos centrales, (iii) cirugía y terapias contra el cáncer, lo que incluye quimioterapia, y (iv) hormonas y fármacos antiangiogénicos. Por ello, la práctica clínica habitual es administrar a los pacientes que tienen tumores avanzados heparina o heparina de bajo peso molecular  
10 para prevenir trastornos tromboembólicos. Algunas preparaciones de heparina de bajo peso molecular fueron aprobadas por la FDA para estas indicaciones.

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

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

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

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

En algunas formas de realización, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de PAR4 es, preferentemente, de alrededor de menos de 100 mg/kg, 50 mg/kg, 10 mg/kg, 5 mg/kg, 1 mg/kg o menos de 1 mg/kg. En una forma de realización de mayor preferencia, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de PAR4 es menos de 5 mg/kg. En una forma de realización de máxima preferencia, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de PAR4 es de menos de 1 mg/kg. Las dosis eficaces varían, según lo reconocen las personas del oficio de nivel medio, según la vía de administración y el uso del excipiente.

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

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

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

carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, entre otros, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 50 Cápsulas

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

#### 55 Cápsulas de gelatina blandas

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

#### Comprimidos

Los comprimidos se pueden preparar mediante procedimientos convencionales, de modo que la unidad de  
65 dosificación sea de 100 miligramos de ingrediente activo, 0,2 miligramos de dióxido de silicio coloidal, 5 miligramos de estearato de magnesio, 275 miligramos de celulosa microcristalina, 11 miligramos de almidón y 98,8 miligramos

de lactosa. Los recubrimientos adecuados se pueden aplicar para aumentar la palatabilidad o retrasar la absorción.

#### Dispersión

- 5 Se puede preparar una dispersión seca en atomizador para la administración oral mediante métodos conocidos por una persona del oficio de nivel medio.

#### Inyectable

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

#### Suspensión

- 15 Se puede preparar una suspensión acuosa para administración oral, de modo que cada 5 ml contenga 100 mg de ingrediente activo finamente dividido, 200 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 5 mg de benzoato de sodio, 1,0 g de solución de sorbitol, U.S.P. y 0,025 ml de vainilina.
- 20 Cuando dos o más de los segundos agentes terapéuticos antes mencionados se administran con el compuesto de la Fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE o IF, preferentemente, un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, en general, la cantidad de cada componente en una dosificación diaria típica y una forma de dosificación típica se puede reducir con respecto a la dosificación habitual del agente cuando se administra solo, en vista del efecto aditivo o sinérgico de los agentes terapéuticos cuando se administran en combinación.

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

- 45 Estas y otras maneras de minimizar el contacto entre los componentes de los productos combinados de la presente invención, ya sea que se administren en una sola forma de dosificación o en formas de dosificación separadas, pero al mismo tiempo y de la misma manera, serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio, una vez que lea la presente descripción.

- 50 Adicionalmente, ciertos compuestos descritos en la presente pueden ser útiles como metabolitos de otros compuestos. Por lo tanto, en una forma de realización, los compuestos pueden ser útiles, ya sea como un compuesto sustancialmente puro, que también se puede incorporar en una composición farmacéutica, o puede ser útil como metabolito que se genera después de la administración del profármaco de ese compuesto. En una forma de realización, un compuesto puede ser útil como un metabolito, al ser útil para tratar trastornos, como se describe en la presente.

- 55 La actividad de los antagonistas de PAR4 de la presente invención se puede medir en varios ensayos *in vitro*. Los ensayos de ejemplo se muestran en los Ejemplos a continuación.

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

- 65 AYPGKF es un agonista de PAR4 conocido. Un agonista de PAR4 alternativo es H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH<sub>2</sub>. Como se muestra en el Ejemplo B a continuación, H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH<sub>2</sub> fue validado como un agonista de PAR4 en el ensayo FLIPR. Se realizó una comparación lado a lado de los valores CI<sub>50</sub> de ~180 compuestos usando AYPGKF en comparación con H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH<sub>2</sub>. Los resultados demostraron una fuerte correlación entre los dos ensayos. Adicionalmente, H-Ala-

Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH<sub>2</sub> ha mejorado la actividad del agonista, en comparación con AYPGKF con un CE<sub>50</sub> que es 10 veces más bajo que el CE<sub>50</sub> para AYPGKF en el ensayo FLIPR. H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH<sub>2</sub> se puede sintetizar usando métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio.

- 5 El ensayo FLIPR también se puede usar como un sistema de cribado inverso para evaluar la actividad del agonista o la actividad del antagonista de PAR1 en una célula que expresa PAR1 y PAR4. La actividad del antagonista de PAR1 se puede evaluar por la capacidad del compuesto para inhibir la movilización del calcio inducida por el péptido agonista de PAR1 SFLLRN u otros péptidos agonistas de PAR1.
- 10 Los compuestos de la presente invención se pueden analizar *in vitro* para determinar su capacidad para inhibir la agregación plaquetaria inducida por la trombina gamma, como se muestra en el Ejemplo C. La trombina gamma, un producto proteolítico de la trombina alfa que ya no interactúa con PAR1, escinde y activa PAR4 selectivamente (Soslau, G. et al., "Unique pathway of thrombin-induced agregación plaquetaria mediated by glycoprotein Ib", *J. Biol. Chem.*, 276:21173-21183 (2001)). La agregación plaquetaria se puede controlar en un formato de ensayo de
- 15 agregación de microplacas de 96 cavidades o mediante el uso de un agregómetro de plaquetas estándar. El ensayo de agregación también se puede usar para evaluar la selectividad del compuesto para inhibir la agregación plaquetaria inducida por los péptidos agonistas de PAR4, el péptido agonista de PAR1, ADP o el análogo de tromboxano U46619.
- 20 El ejemplo D es un ensayo de agregación plaquetaria inducida por trombina alfa. La trombina alfa activa PAR1 y PAR4. La capacidad de un antagonista de PAR4 selectivo de la presente invención, a saber, el compuesto del Ejemplo 3 para inhibir la agregación plaquetaria se midió usando un agregómetro óptico estándar. La inhibición de la agregación plaquetaria inducida por trombina alfa mediante el compuesto del Ejemplo 3 se muestra en las Figuras 1A y 1B. Los datos muestran, por primera vez en el estado de la técnica, que un antagonista de PAR4 solo puede
- 25 inhibir eficazmente la agregación plaquetaria. El alcance de la inhibición plaquetaria mediante el antagonista de PAR4 es, al menos, comparable con lo que se describió anteriormente para los antagonistas de PAR1.

El Ejemplo E es un ensayo de agregación plaquetaria inducido por el factor tisular. Las condiciones en este ensayo imitan los eventos fisiológicos durante la formación del trombo. En este ensayo, la agregación plaquetaria en PRP humano se inició mediante la adición de factor tisular y CaCl<sub>2</sub>. El factor tisular, el iniciador de la cascada de coagulación extrínseca, es altamente elevado en la placa aterosclerótica humana. La exposición de la sangre al factor tisular en el sitio aterosclerótico desencadena una fuerte generación de trombina e induce la formación de los trombos obstructivos.

- 30 La eficacia de los antagonistas de PAR4 de la presente invención para prevenir la trombosis también se puede medir en varios ensayos *in vivo*. Los mamíferos de ejemplo que pueden proveer modelos de trombosis y hemostasis para evaluar la eficacia de los antagonistas de PAR4 de la presente invención como agentes antitrombóticos incluyen, entre otros, conejillos de Indias y primates. Los modelos de eficacia relevantes incluyen, entre otros, trombosis de la
- 35 arteria carótida inducida por lesiones electrolíticas, trombosis de la arteria carótida inducida por FeCl<sub>3</sub> y trombosis de derivación arteriovenosa. Los modelos de tiempo de sangrado del riñón, tiempo de sangrado renal y otras mediciones del tiempo de sangrado se pueden usar para evaluar el riesgo de sangrado de los agentes antitrombóticos descritos en la presente invención. El Ejemplo G describe un modelo *in vivo* de trombosis arterial en Monos cinomolgos. Los compuestos de la presente invención se pueden evaluar en este modelo para determinar su capacidad de inhibir la formación de trombos inducida por la lesión electrolítica de la arteria carótida. La
- 40 demostración de eficacia en este modelo respalda la utilidad de los antagonistas de PAR4 de la presente invención para el tratamiento de las enfermedades tromboembólicas.

## ENSAYOS

### 50 Materiales

#### 1) Péptidos agonistas de PAR1 y PAR4

- 55 SFLLRR es un péptido agonista selectivo de PAR1 con alta afinidad. (Referencia: Seiler, S.M., "Thrombin receptor antagonists", *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 22(3):223-232 (1996).) Se sintetizaron los péptidos agonistas de PAR4 AYPGKF y H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH<sub>2</sub>. H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH<sub>2</sub> mostró una actividad mejorada del agonista de PAR4 en comparación con AYPGKF en el ensayo FLIPR (CE<sub>50</sub> de 8 µM para H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH<sub>2</sub> y 60 µM para AYPGKF) y en el ensayo de agregación de plaquetas lavadas (CE<sub>50</sub> de 0,9 µM para H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH<sub>2</sub> y 12 µM para AYPGKF).

#### 2) Células que expresan PAR4

- 65 Las células HEK293 que expresan de manera estable PAR4 se generaron mediante un método estándar de transfección del vector de expresión de cADN F2R23 humano o mediante tecnología RAGE de Athersys Inc. (Cleveland, OH) y se seleccionaron en función de la expresión de la proteína PAR4 de la expresión de mRNA.

Aquellas células demostraron respuestas funcionales a la elevación del calcio intracelular inducida por el péptido agonista de PAR4 usando FLIPR® (lector de placas de imágenes fluorométricas; Molecular Devices Corp.). Estas células expresan PAR1 endógeno y pueden provocar la señal de calcio ante la estimulación con el péptido agonista de PAR1. Las células se cultivaron en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) (Invitrogen, Carlsbad, CA), 10 % de FBS, 1 % de PSG, 3 ug/ml de puromicina y 25 nM de metotrexato) a 37 °C con 5 % de CO<sub>2</sub>.

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

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

### 4) Preparación de plaquetas lavadas (WP)

Se recolectó sangre humana en ACD (85 mM de citrato de tri-sodio, 78 mM de ácido cítrico, 110 mM de D-glucosa, pH 4,4) en una relación de 1,4 ml por 10 ml de sangre. La PRP se aisló mediante centrifugación a 170 g durante 14 minutos, y las plaquetas se convirtieron en pelets mediante centrifugación a 1300 g durante 6 minutos. Las plaquetas se lavaron una vez con 10 ml de ACD que contenía 1 mg/ml de albúmina de suero bovino. Las plaquetas se volvieron a suspender a  $\sim 2,5 \times 10^8$ /ml en amortiguador Tyrode (137 mM de NaCl, 2 mM de KCl, 1,0 mM de MgCl<sub>2</sub>, 1 mM de CaCl<sub>2</sub>, 5 mM de glucosa, 20 mM de HEPES pH 7,4).

## Ejemplo A

Ensayo FLIPR en células HEK293 que expresan PAR4

Se evaluó la actividad de los antagonistas de PAR4 de la presente invención en células que expresan PAR4 mediante el control de la movilización del calcio intracelular inducida por H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH<sub>2</sub> usando FDSS6000 (Hamamatsu Photonics, Japón) mediante fluo-4. También se llevaron a cabo cribados inversos para determinar la actividad del agonista de PAR1. En resumen, las células 20664,1J clones de HEK293 EBNA PAR4 se colocaron en placas durante 24 h antes del experimento en placas negras, recubiertas con poli-D-lisina, de fondo transparente, de 384 cavidades (Greiner Bio-One, Monroe, NC). Las células se colocaron en placas a 20,000 células/cavidad en medio de crecimiento de 20 ul y se incubaron a 37 °C con 5 % de CO<sub>2</sub> durante la noche. En el momento del ensayo, el medio se reemplazó por 40 ul 1x de solución salina amortiguada con Hank (HBSS) (con 10 mM de HEPES) y se añadieron 20 ul del compuesto de prueba a varias concentraciones también diluido en 1X de amortiguador HBSS, y una concentración final de 0,67 % de DMSO en FDSS para la medición de los agonistas. Luego las células se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añadieron 20 ul del péptido agonista para la medición de antagonistas en FDSS. El péptido agonista H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH<sub>2</sub> para el cribado del antagonista de PAR4 o SFFLRR para el cribado inverso de PAR1 se evaluaron en forma rutinaria para asegurar una respuesta a CE<sub>50</sub> en el ensayo ( $\sim 2,5$  uM de H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH<sub>2</sub> y 600 nM para SFFLRR).

## Ejemplo B

Validación de H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH<sub>2</sub> como agonista de PAR4

Para validar H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH<sub>2</sub> como agonista de PAR4 en el ensayo FLIPR, se realizó una comparación lado a lado de los valores CI<sub>50</sub> de  $\sim 180$  compuestos usando AYPGKF contra H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH<sub>2</sub>. Los resultados demostraron una alta correlación entre los dos ensayos (coeficiente de correlación por rangos de Spearman rho= 0,7760, p<0,0001). La relevancia del ensayo FLIPR en las células HEK293 se confirmó mediante la conectividad directa del ensayo con el ensayo de plaquetas lavadas. Los valores CI<sub>50</sub> de  $\sim 200$  compuestos del ensayo AYPGKF FLIPR tuvieron una gran correlación con los del ensayo de agregación de plaquetas lavadas AYPGKF (coeficiente de correlación por rangos de Spearman rho= 0,836, p<0,001). Se obtuvieron resultados similares comparando FLIPR y los datos de plaquetas lavadas usando H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH<sub>2</sub>.

## Ejemplo C

Ensayos de agregación plaquetaria inducida por trombina gamma

La capacidad de los compuestos de la presente invención de inhibir la agregación plaquetaria inducida por trombina gamma se evaluó en un formato de ensayo de agregación de microplacas de 96 cavidades. En resumen, la suspensión de plaquetas lavadas o PRP (100  $\mu$ l) se preincubó durante 5 minutos a temperatura ambiente con concentraciones variantes de compuestos. La agregación se inició mediante  $\sim 10$ -50 nM de trombina gamma (Haematologic Technologies, Essex Junction, VT), que se tituló diariamente para obtener 80 % de agregación plaquetaria. Se añadió 1 U/ml de Repludan (Berlex, Montville, NJ) a la muestra de trombina gamma para evitar la activación de PAR1 inducida por la contaminación de trombina alfa residual. Luego la placa se colocó en un lector de placas SPECTRAMAX® Plus de Molecular Devices (Sunnyvale, CA) a 37 °C. La placa se mezcló durante 10



segundos antes de la primera lectura y 50 segundos entre cada lectura durante hasta 15 minutos a 405 nM. Se recolectaron datos con el programa informático SOFTMAX® 4,71. La placa también incluía una muestra de control no tratado que se utilizó como ODmax, mientras que el amortiguador sin contenido de plaquetas era el ODmin. La agregación plaquetaria se determinó sustrayendo el ODmax del ODmin para obtener el 100 % del valor de agregación. En muestras experimentales, la transmisión observada se sustrajo del valor mínimo y luego se comparó con el 100 % del valor de agregación para determinar el porcentaje de agregación. Los valores CI<sub>50</sub> se determinan usando el programa informático Excel Fit.

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

**Ejemplo D**

15 Ensayos de agregación plaquetaria inducida por trombina alfa

La capacidad del antagonista de PAR4 para inhibir la agregación plaquetaria inducida por trombina alfa se evaluó usando plaquetas lavadas humanas. El Ejemplo 3 se preincubó con plaquetas lavadas durante 20 min. La agregación se inició mediante la adición de 1,5 nM de trombina alfa (Haematologic Technologies, Essex Junction, VT) a 300 µl de plaquetas lavadas a una velocidad de agitación de 1000 rpm. La agregación plaquetaria se controló usando un agregómetro óptico (Chrono-Log, Havertown, PA), y se midió el área debajo de la curva (AUC) a los 6 min. Se calculó el CI<sub>50</sub> usando el control de vehículo como 0 % de inhibición. Se calculó que el CI<sub>50</sub> para la inhibición de la agregación plaquetaria mediante el Ejemplo 3 fue de 5 nM (n=3) (Figuras 1A y 1B).

**Ejemplo E**

Ensayo de agregación plaquetaria inducida por el factor tisular

La capacidad de PAR1 o de los antagonistas de PAR4 para inhibir la agregación plaquetaria inducida por trombina endógena se evaluó en un ensayo de agregación dirigido por el factor tisular. La agregación se inicia mediante la adición de CaCl<sub>2</sub> y factor tisular humano recombinante, que da como resultado la generación de trombina a través de la activación de la vía de coagulación en el plasma. Los agentes anticoagulantes, tales como el inhibidor de tripsina del maíz (Haematologic Technologies, Essex Junction, VT) a 50 µg/ml y PEFABLOC® FG (Centerchem, Norwalk, CT) también se agregan a la muestra para evitar la formación de coágulos de fibrina durante el tiempo del estudio. La agregación plaquetaria se controla usando instrumentación estándar, que incluye un agregómetro óptico o un agregómetro de impedancia.

**Ejemplo F**

Las siguientes tablas establecieron los resultados obtenidos usando varios compuestos de la invención evaluados en el ensayo FLIPR y en el ensayo de agregación plaquetaria (ensayo PRP). Como se indicó anteriormente, el ensayo FLIPR, un ensayo *in vitro*, mide la actividad del antagonista de PAR4 de los compuestos evaluados como se describió en el Ejemplo A. El ensayo PRP, un ensayo *in vitro*, mide la actividad del antagonista de PAR4 de los compuestos evaluados en presencia de proteínas de plasma y del agonista de trombina como se describió en el Ejemplo C.

Tabla 1

Ejemplo	Ensayo FLIPR de PAR4 (CE <sub>50</sub> , nM)
1	1,8
2	0,42
3	0,32
4	1,1
5	0,61
6	0,68
7	1,5
8	3,9
9	5,3
10	3,5
11	1,3
12	1,3
13	2,1
14	1,2
15	0,98
16	3,4
17	1,1

# ES 2 640 916 T3

18	2,5
19	1,0
20	1,1
21	0,43
22	0,69
23	0,64
24	1,1
25	0,55
26	1,8
27	1,6
28	0,51
29	1,4
30	0,65
31	0,59
32	1,3
33	1,7
34	1,2
35	1,3
36	0,45
37	0,45
38	2,5
39	0,46
40	0,26
41	0,90
42	2,5
43	0,34
44	0,90
45	1,3
46	2,4
47	0,77
48	0,51
49	0,82
50	0,21
51	0,26
52	0,51
53	0,52
54	0,36
55	0,79
56	0,24
57	0,67
58	0,33
59	0,47
60	0,38
61	0,64
62	0,48
63	0,63
64	2,3
65	0,81
66	0,75
67	0,34
68	0,49
69	0,23
70	0,89
71	0,46
72	0,26
73	0,35
74	0,56
75	0,32
76	0,42
77	1,0
78	0,40
79	2,6
80	0,74

# ES 2 640 916 T3

81	0,85
82	0,67
83	1,1
84	0,97
85	1,1
86	0,30
87	24
88	2,9
89	0,69
90	0,33
91	0,27
92	0,63
93	0,45
94	0,43
95	0,83
96	0,64
97	0,63
98	0,37
99	0,84
100	0,25
101	0,36
102	2,3
103	0,31
104	0,68
105	0,32
106	0,98
107	1,3
108	1,2
109	0,69
110	0,78
111	0,86
112	0,37
113	0,43
114	0,49
115	0,33
116	0,32
117	0,43
118	0,33
119	0,72
120	0,45
121	0,27
122	0,72
123	0,50
124	0,29
126	0,33
127	1,6
128	0,35
129	0,96
130	0,40
131	0,66
132	1,9
133	0,37
134	1,2
135	0,79
136	1,2
137	1,2
138	0,82
139	0,41
140	0,67
141	0,47
142	0,31
143	0,39
144	0,26

# ES 2 640 916 T3

145	0,45
146	0,73
147	0,96
148	0,37
149	4,1
150	0,92
151	0,84
152	0,68
153	1,7
154	1,1
155	0,62
156	0,52
157	3,6
158	0,95
159	0,41
160	0,50
161	0,69
162	0,67
163	0,82
164	1,3
165	1,1
166	0,97
167	0,26
168	0,28
169	1,3
170	1,7
171	0,27
172	0,94
173	0,67
174	24
175	1,4
176	1,3
177	0,61
178	0,87
179	1,0
180	0,47
181	0,72
182	0,30
183	0,36
184	0,38
185	0,41
186	0,58
187	1,6
188	0,85
189	1,3
190	0,47
191	2,6
192	1,9
193	0,91
194	1,6
195	1,3
196	0,46
197	0,34
198	0,42
199	1,1
200	0,51
202	43
203	0,76
204	0,72
205	3,5
206	12
207	7,7
208	0,82

## ES 2 640 916 T3

209	1,2
210	0,86
211	0,72
212	0,29
213	3,6
214	1,2
215	3,3
216	0,99
217	0,61
218	0,56
219	1,0
220	0,72
221	1,2
222	0,65
223	0,62
224	0,75
225	0,54
226	0,81
227	0,31
228	0,18
229	0,76
230	1,3
231	1,8
232	0,99
233	2,8
234	0,66
235	0,44
236	1,9
237	3,5
238	0,73
239	0,58
240	6,9
241	1,2
242	0,59
243	32
244	909
245	5,5
246	1,4
247	0,42
248	3,1
249	15
250	3,6
251	11
252	871
253	9,7
254	19
255	1,7
256	7,8
257	7,5
258	0,81
259	0,58
260	7,0
261	39
262	0,75
263	1,2
264	207
265	48
266	16
267	4,2
268	1,7
269	2,5
270	5,8
271	1,3

ES 2 640 916 T3

272	2,0
273	53
274	3,4
275	4,2
276	24
277	1,1
278	1,4
279	7,3
280	6,2
281	0,60
282	3475
283	2,9
284	1,1
285	2,9
286	110
287	0,48
288	0,36
289	1,2
290	0,60
291	0,65
292	0,27
293	0,72
294	0,40
295	92
296	2,2
297	0,52
298	0,99
299	0,55
300	0,42
301	0,63
302	0,44
303	0,85
304	0,88
305	1,0
306	1,2
307	24
308	0,64
309	0,54
310	0,53
311	0,65
312	0,77
313	0,43
314	0,37
315	1,3
316	0,95
317	1,6

Tabla 2

Ejemplo	Ensayo PRP (Gama Trombina, CI <sub>50</sub> , nM)
2	49
3	4,7
6	2034
8	>3000
9	>3000
10	2700
18	3,6
28	2,9
33	38
34	2324
36	2,1
39	2,1
44	2,0
48	1,2

## ES 2 640 916 T3

56	23
67	2,2
73	1,9
74	0,96
75	1,6
77	1,9
80	0,94
81	1,6
87	>3000
93	27
94	7,6
103	24
115	28
118	25
121	27
125	5,7
126	1,9
131	>3000
137	23
139	26
141	24
145	29
151	26
152	28
161	27
192	28
201	156
202	>3000
205	2382
209	23
219	25
243	>3000
244	>3000
245	3132
249	>3000
254	>3000
256	>3000
257	>3000
261	>3000
264	>3000
265	>3000
266	>3000
268	2359
273	>3000
274	>3000
275	2632
276	>3000
279	>3000
281	>3000
282	>3000
285	2338
288	1,0
301	1,9
305	2,0
311	2,0

### Ejemplo G

Modelo de trombosis de la arteria carótida inducida por lesiones electrolíticas en Monos cinomolgos

5

Se usaron Monos cinomolgos sanos en el estudio. Estos monos se retiraron de otros estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, y tuvieron un período de reposo farmacológico de, al menos, 4 semanas.

El día del estudio, se les administraron compuestos o vehículos de manera oral de 1 a 2 horas antes del experimento. Luego, los monos se sedaron mediante la administración intramuscular de 0,2 mg/kg de atropina, 5 mg/kg de Telazol® (tiletamina/zolazepam) y 0,1 mg/kg de hidromorfina para facilitar la colocación de un tubo endotraqueal. Se colocó un catéter intravenoso en la vena cefálica izquierda para la administración de fluidos, a fin de prevenir la deshidratación. Luego, los animales recibieron anestesia por inhalación, isoflurano (1-5 % para producir efecto) y oxígeno, se les suministró respiración asistida y se los colocó en una almohadilla de calentamiento controlada por termostato para mantener la temperatura corporal a 37°C. La anestesia general se mantuvo en un plano quirúrgico usando isoflurano inhalable y oxígeno. Se colocó una cánula en la arterial braquial izquierda para registrar la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Se controlaron la presión arterial y la frecuencia cardíaca para mantener los signos vitales normales.

El modelo de trombosis de la arteria carótida en monos se basó en un modelo de trombosis arterial en conejos, como lo describen Wong et al. (Wong PC, Crain EJ, Knabb RM, Meade RP, Quan ML, Watson CA, Wexler RR, Wright MR y Slee AM. Nonpeptide factor Xa inhibitors: II. Antithrombotic evaluation in a rabbit model of electrically induced carotid artery thrombosis. J Pharmacol Exp Ther 295: 212-8, 2002.) La trombosis se indujo mediante estimulación eléctrica de la arteria carótida durante 5 min a 10 mA usando un electrodo bipolar externo de acero inoxidable. El flujo sanguíneo de la carótida se midió con un medidor de flujo transónico de tamaño adecuado y un flujómetro perivascular transónico (Modelo TS420, Transonic Systems Inc., Ithaca, NY). Se registró continuamente durante un período de 90 min para controlar la oclusión inducida por trombosis. El flujo sanguíneo integrado de la carótida se midió por el área debajo de la curva de tiempo-flujo. Se expresó como el porcentaje del flujo sanguíneo de la carótida de control total, que daría resultado si el flujo sanguíneo de control se hubiera mantenido continuamente durante 90 min. Asimismo, se retiró el trombo de la arteria lesionada, se coaguló dos veces en un papel de pesaje, a fin de retirar el fluido residual, y se pesó. La Figura 1C muestra los resultados de un experimento de respuesta a la dosis con el Ejemplo 3 en el modelo de trombo arterial inducido por electricidad en Monos cinomolgos, lo que demuestra la eficacia antitrombótica *in vivo* de un antagonista de PAR4.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY  
UNIVERSITE DE MONTREAL

<120> DERIVADOS DE IMIDAZOTIADIAZOL E IMIDAZOPIRIDAZINA COMO INHIBIDORES DEL RECEPTOR 4 ACTIVADO POR PROTEASA (PAR 4) PARA EL TRATAMIENTO DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA

<130> 61.55.121660

<140> EP13721857.4  
<141> 2013-04-24

<150> US 61/638577  
<151> 26-04-2012

<150> PCT/US2013/037956  
<151> 24-04-2013

<160>4

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1  
<211>6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 1

Ala Tyr Pro Gly Lys Phe  
1 5

<210>2  
<211> 10  
<212> PRT



ES 2 640 916 T3

<213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> Polipéptidos sintéticos

5 <220>  
<221 > MISC\_FEATURE  
<222> (2)..(2)

10 <223> en donde este aminoácido (el aminoácido Phe en la posición 2) se fluorina en el carbono número 4 de la cadena lateral del anillo fenilo

<400> 2

Ala Phe Pro Gly Trp Leu Val Lys Asn Gly  
1 5 10

15 <210>3  
<211>5  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

25 <220>  
<221 > MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)

<223> en donde este aminoácido se modifica con un resto trans-cinnamoilo y se fluorina en el carbono número 4

30 <220>  
<221 > MISC\_FEATURE  
<222> (2)..(2)  
<223> en donde este aminoácido se modifica con un resto guanidino en el carbono 4

35 <400> 3

Phe Phe Leu Arg Arg  
1 5

40 <210>4  
<211>6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial<220>

45 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

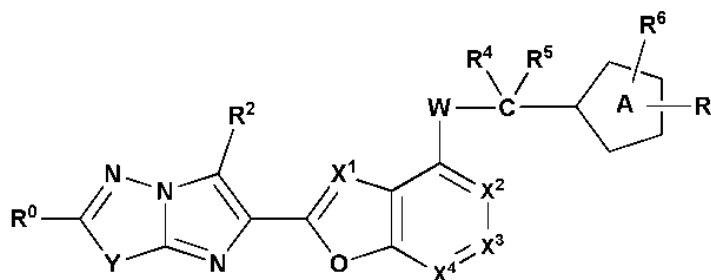
<400> 4

Ser Phe Phe Leu Arg Arg  
1 5

50

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



5

I

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

10 W es O o S;

R<sup>0</sup> es R<sup>1</sup>;

Y es S o -CR<sup>8</sup>=CR<sup>9</sup>-;

R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- 15 H,  
halo,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,  
alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,  
cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,  
20 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,  
tetrahydrofurano-2-ilo,  
alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>NH-,  
25 (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>N-,  
halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl,  
halo-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,  
halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y  
halo-alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

30

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- 35 H,  
halo,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,  
halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,  
40 CN, y  
OH;

40

con la condición de que al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> sea distinto de H;

R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 45 H,  
halo,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y  
50 ciano;

50

X<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en CH, N o CR<sup>10</sup>;

X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre CR<sup>3</sup> o N;

R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, OH, CN, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que contiene

de 1 a 5 halógenos, benciloxi sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> pueden tomarse juntos con el carbono al que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;



es un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un átomo de O, N o S;

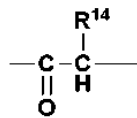
R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, COOH, alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente entre halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilaminofenil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

R<sup>6</sup> es B-D-, en donde D es un enlazador, que se selecciona entre:

un enlace sencillo,

-O-,

-S-,



alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con 0 a 4 grupos seleccionados independientemente entre halo u OH,

alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

alquilentio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

alquilentio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

-S-alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

-O-alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

alquilenos C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y

B se selecciona entre el grupo que consiste en:

arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y heteroarilo de 5-6 miembros,

heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup>, heteroarilo de 5-6 miembros y (CH<sub>2</sub>)<sup>n</sup>fenilo,

heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, y sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilcarbonilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3

grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
 5 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede contener una insaturación, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, COOH, oxo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y espirocicloalquilo que puede contener una insaturación y opcionalmente que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S y sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

10 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en:

15 H,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,  
 20 -(CR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano,  
 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 25 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 30 di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 di-alquilaminofenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 35 ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxycarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 fenilcarbonilo;  
 40 alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 heterocicloalquil-carbonilo de 4 a 10 miembros, y

45 de manera alternativa, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NR<sup>13</sup>, O y S(O)<sub>p</sub>;

50 R<sup>13</sup> se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenilo;  
 R<sup>14</sup> se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (arilcarbonilamino C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), (un heteroarilcarbonilamino de 5 a 10 miembros) y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y ciano,

55 R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, hidroxilo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> pueden tomarse junto con los carbonos a los que están unidos para formar un anillo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>;

R<sup>10</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;

60 n<sup>1</sup>, en cada caso, se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y  
 p, en cada caso, se selecciona entre 0, 1 y 2.

2. El compuesto como se define en la Reivindicación 1 en donde:

65 W es O o S;  
 R<sup>0</sup> es R<sup>1</sup>;

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

R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- 5 H,  
halo,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,  
alquino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,  
10 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,  
tetrahydrofurano-2-ilo;  
alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
15 halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl,  
halo-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,  
halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y  
halo-alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- 20 H,  
halo,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
25 halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,  
halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y  
OH;

con la condición de que al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> sea distinto de H;

R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 30 H,  
halo,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y  
35 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

X<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en CH, N o CR<sup>10</sup>;

X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre CR<sup>3</sup> o N;

- 40 R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, OH, CN, OCF<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que contiene de 1 a 5  
halógenos, benciloxi sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste  
en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-  
45 alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y ciano, y  $-(CH_2)_n$ -fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre  
el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros,  
OH, OCHF<sub>2</sub>, di- alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> pueden tomarse juntos con el  
carbono al que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

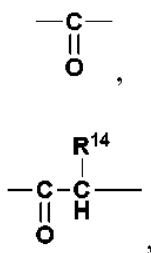


- 50 es un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un átomo de O, N o S;

R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, COOH,  
alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con 0 a 7 grupos  
seleccionados independientemente entre halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
55 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilaminofenil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

R<sup>6</sup> es B-D-, en donde D es un enlazador, que se selecciona entre:

- 60 un enlace sencillo,  
-O-,  
-S-,



alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 5 alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquilenoxi C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, y

10 B se selecciona entre el grupo que consiste en:

arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  
 15 halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,  
 OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,  
 SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>,  
 O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y heteroarilo de 5-6 miembros,  
 heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo  
 20 que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,  
 ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>,  
 (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>,  
 NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup>, heteroarilo de 5-6 miembros y  
 (CH<sub>2</sub>)fenilo,  
 heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos adicionales  
 25 seleccionados entre N, O y S y sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el  
 grupo que consiste en halo, oxo, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 0 a 3 grupos  
 seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros  
 30 sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilcarbonilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>,  
 N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3  
 35 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 ciclopropilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede contener una insaturación, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados  
 independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo,  
 hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, COOH, oxo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y  
 40 espirocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub> que puede contener una insaturación y opcionalmente que contiene 1 a 3  
 heteroátomos seleccionados entre O, N o S y sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados  
 independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH,  
 hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

45 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en:

H,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 50 alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,  
 -(CR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste  
 en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-  
 alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano,  
 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que  
 55 consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente  
 entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

- (CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 5 di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 10 alcoxycarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 fenilcarbonilo;  
 alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 15 amino-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 heterociclic-carbonilo de 4 a 10 miembros, y

- 20 de manera alternativa, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NR<sup>13</sup>, O y S(O)<sub>p</sub>;  
 R<sup>13</sup> se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenilo;  
 R<sup>14</sup> se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (arilcarbonilamino C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), (un heteroarilcarbonilamino de 5 a 10 miembros) y  
 25 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano,  
 R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, hidroxilo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 30 R<sup>10</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;  
 n<sup>1</sup>, en cada caso, se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y  
 p, en cada caso, se selecciona entre 0, 1 y 2.

- 35 3. El compuesto como se define en la Reivindicación 1 en donde:

- W es O o S;  
 R<sup>0</sup> es R<sup>1</sup>;  
 40 Y es S o -CR<sup>8</sup>=CR<sup>9</sup>-;  
 R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- 45 H,  
 halo,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,  
 alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,  
 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,  
 50 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl,  
 halo-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,  
 halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y  
 halo-alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

- 55 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- 60 H,  
 halo,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y  
 halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

- 65 con la condición de que al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> sea distinto de H;  
 R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en:

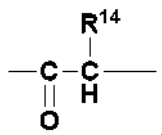
H,  
halo, y  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

- 5 X<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en CH, N o CR<sup>10</sup>;  
X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre CR<sup>3</sup> o N;  
R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, OH, CN, OCF<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que contiene de 1 a 5  
10 halógenos, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que  
consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>,  
di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;  
R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> pueden tomarse juntos con el  
carbono al que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;



- 15 es un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un átomo de O, N o S;  
R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, COOH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
20 alcocarbonilo, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente  
entre halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilaminofenil C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>, o  
R<sup>6</sup> es B-D-, en donde D es un enlazador, que se selecciona entre:

- 25 un enlace sencillo,  
-O-,  
-S-,



- 30 alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con 0 a 4 grupos seleccionados independientemente entre halo u OH,  
alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, y

- 35 B se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 40 arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  
halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,  
OH, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup> (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,  
N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,  
O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y heteroarilo de 5-6 miembros,  
heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo  
que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,  
45 ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup> SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>  
(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>,  
NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup>, heteroarilo de 5-6 miembros y  
(CH<sub>2</sub>)fenilo,  
heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales  
50 seleccionados entre N, O y S y sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el  
grupo que consiste en halo, oxo, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 0 a 3 grupos  
seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros  
sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-



C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilcarbonilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup> (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede contener una insaturación, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, COOH, oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxicarbonilo, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y espirocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub> que puede contener una insaturación y opcionalmente que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S y sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en:

H,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,  
 -(CR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano,  
 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxicarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 fenilcarbonilo;  
 alcoxicarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 amino-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 heterociclil-carbonilo de 4 a 10 miembros, y

de manera alternativa, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NR<sup>13</sup>, O y S(O)<sub>p</sub>;

R<sup>13</sup> se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenilo; R<sup>14</sup> se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxicarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (arilcarbonilamino C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano,

R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, hidroxilo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>10</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;

n<sup>1</sup>, en cada caso, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 o 4; y

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

4. El compuesto como se define en la Reivindicación 1 en donde:

W es O;

R<sup>0</sup> es R<sup>1</sup>;

Y es S o -CR<sup>8</sup>=CR<sup>9</sup>-;

R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- 5 H,  
halo,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,  
alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,  
10 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl, y  
halo-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- 20 H,  
halo,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y  
halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

con la condición de que al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> sea distinto de H;

25 R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 30 H,  
halo, y  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

X<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en CH, N o CR<sup>10</sup>;

X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre CR<sup>3</sup>;

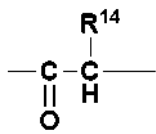
- 35 R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, OH, CN, OCF<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;  
R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;



40 es un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un átomo de O, N o S;

45 R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente entre halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilaminofenil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o R<sup>6</sup> es B-D-, en donde D es un enlazador, que se selecciona entre:

- 50 un enlace sencillo,  
-O-,  
-S-,



alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con 0 a 4 grupos seleccionados independientemente entre halo u OH,

alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, y

B se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 5 arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup> SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup> (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y heteroarilo de 5-6 miembros,
- 10 heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup> (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup>, heteroarilo de 5-6 miembros y (CH<sub>2</sub>)fenilo,
- 15 heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, y sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilcarbonilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- 20 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede contener insaturación, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, COOH, oxo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y espirocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub> que puede contener insaturación y opcionalmente que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S y sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- 25
- 30
- 35

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en:

- 40 H,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,  
-(CR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano,
- 45 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
-(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
-(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- 50 di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxycarbonil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxycarbonilo,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo,  
fenilcarbonilo;  
alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y  
60 di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- 65

de manera alternativa, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NR<sup>13</sup>, O y S(O)<sub>p</sub>;

R<sup>13</sup> se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenilo; R<sup>14</sup> se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcóxicarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano,

R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, hidroxilo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos;

R<sup>10</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;

n<sup>1</sup>, en cada caso, se selecciona entre 0, 1, 2 o 3; y

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

5. El compuesto como se define en la Reivindicación 1 en donde:

W es O;  
R<sup>0</sup> es R<sup>1</sup>;  
Y es S o -CR<sup>8</sup>=CR<sup>9</sup>-;  
R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

H,  
halo,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,  
alquino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,  
cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y  
halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

H,  
halo,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y  
halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

con la condición de que al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> sea distinto de H;  
R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en:

H,  
halo, y  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

X<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en CH, N o CR<sup>10</sup>;  
X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre CR<sup>3</sup>;  
R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, OH, CN, OCF<sub>3</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;



es un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un átomo O, N o S;

R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OH, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, alcóxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente entre halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilaminofenil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o R<sup>6</sup> es B-D-

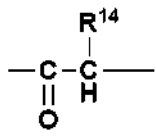
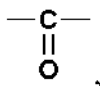
en donde D es un enlazador, que se selecciona entre:

un enlace sencillo,

-O-,

-S-,

5



alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con 0 a 4 grupos seleccionados independientemente entre halo u OH,

10

alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, y

B se selecciona entre el grupo que consiste en:

arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y heteroarilo de 5-6 miembros,

15

heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup>, heteroarilo de 5-6 miembros y (CH<sub>2</sub>)fenilo,

20

heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, y sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros

30

sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilcarbonilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxicarbonilo, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y

35

cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede contener una insaturación, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, COOH, oxo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

40

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en:

H,

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,

-(CR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y ciano,

50

-(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

-(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

55

-(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 5 cianoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxycarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 10 alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y  
 fenilcarbonilo;

de manera alternativa, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NR<sup>13</sup>, O y S(O)<sub>p</sub>;

R<sup>13</sup> se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenilo; R<sup>14</sup> se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-  
 20 alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano,

R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos;

R<sup>10</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;

n<sup>1</sup>, en cada caso, se selecciona entre 0, 1, 2 o 3; y

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

6. El compuesto como se define en la Reivindicación 1 en donde:

30 W es O;

R<sup>0</sup> es R<sup>1</sup>;

Y es S o -CR<sup>8</sup>=CR<sup>9</sup>-;

35 R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

H,  
 halo,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,  
 40 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y  
 haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;

45 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

H,  
 halo,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y  
 50 haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

con la condición de que al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> sea distinto de H;

R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en:

55 H,  
 halo, y  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

X<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en CH o CR<sup>10</sup>;

X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre CR<sup>3</sup>;

60 R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, OH, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y ciano;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

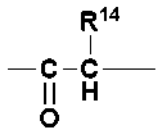
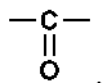
65



es un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un átomo de O, N o S;

- 5  $R^6$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, OH,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $C_1-C_4$  alcoxicarbonilo,  $(C=O)NR^{11}R^{12}$  y alquilo  $C_1-C_5$  sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente entre halo,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , OH, hidroxi-alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ -alcoxi  $C_1-C_4$ , di-alquilaminofenil  $C_1-C_4$ -alquilo  $C_1-C_4$ , (di-alcoxi  $C_1-C_4$ - $C_1-C_4$ -alquil)-alquilo  $C_1-C_4$ , di-alquilamino  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$  y alquilitio  $C_1-C_4$ , o  $R^6$  es B-D-, donde D es un enlazador, que se selecciona entre:

- 10 un enlace sencillo,  
-O-,



- 15 alquilenilo  $C_1-C_4$  sustituido con 0 a 4 grupos seleccionados independientemente entre halo u OH, alquenileno  $C_2-C_6$ , y

B se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 20 arilo  $C_6-C_{10}$  sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi  $C_1-C_4$ , halo-alcoxi  $C_1-C_4$ , alquilo  $C_1-C_4$ , halo-alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , ciano, nitro,  $NR^{11}R^{12}$ , OH, alquilcarboniloxi  $C_1-C_4$ -alquilo  $C_1-C_4$ , hidroxi-alquilo  $C_1-C_4$ ,  $COOR^{14}$ ,  $SO_2R^{14}$ ,  $(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $SO_2NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ ,  $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ ,  $NR^{13}S(O)R^{14}$ ,  $NR^{13}SO_2R^{14}$ ,  $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $O(C=O)OR^{14}$ ,  $O(C=O)R^{14}$ ,  $(C=O)OR^{14}$  y heteroarilo de 5-6 miembros,
- 25 heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi  $C_1-C_4$ , halo-alcoxi  $C_1-C_4$ , alquilo  $C_1-C_4$ , halo-alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , ciano, nitro,  $NR^{11}R^{12}$ , OH, alquilcarboniloxi  $C_1-C_4$ -alquilo  $C_1-C_4$ , hidroxi-alquilo  $C_1-C_4$ ,  $COOR^{14}$ ,  $SO_2R^{14}$ ,  $(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $SO_2NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ ,  $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ ,  $NR^{13}S(O)R^{14}$ ,  $NR^{13}SO_2R^{14}$ ,  $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $O(C=O)OR^{14}$ ,  $O(C=O)R^{14}$ ,  $(C=O)OR^{14}$ , heteroarilo de 5-6 miembros y
- 30  $(CH_2)$ fenilo, heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, y sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo,  $-(CHR^{13})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 0 a 3 grupos
- 35 seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi  $C_1-C_4$ , alquilo  $C_1-C_4$ , ciclopropilo,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  y  $CF_2CH_3$ ;  $NR^{13}S(O)R^{14}$ ,  $NR^{13}SO_2R^{14}$ ,  $-(CHR^{13})_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi  $C_1-C_4$ , alquilo  $C_1-C_4$ , ciclopropilo,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  y  $CF_2CH_3$ ; OH, hidroxi-alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , halo-alcoxi  $C_1-C_4$ , di-alquilamino  $C_1-C_4$ -alquilo  $C_1-C_4$ ,  $NR^{11}R^{12}$ , ciano, alquilo  $C_1-C_4$ , halo-alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alcoxi
- 40  $C_1-C_4$ -alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquil  $C_3-C_6$ -alquilcarbonilo  $C_1-C_4$ , arilcarbonilo  $C_6-C_{10}$ , alquilcarboniloxi  $C_1-C_4$ -alquilo  $C_1-C_4$ ,  $COOR^{14}$ ,  $SO_2R^{14}$ ,  $(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $SO_2NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ ,  $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ ,  $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $O(C=O)OR^{14}$ ,  $O(C=O)R^{14}$ ,  $(C=O)OR^{14}$  y arilo  $C_6-C_{10}$  sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi  $C_1-C_4$ , alquilo  $C_1-C_4$ , ciclopropilo, alcoxicarbonilo  $C_1-C_4$ ,  $(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  y  $CF_2CH_3$ ; y
- 45 cicloalquilo  $C_3-C_6$  que puede contener una insaturación, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo  $C_1-C_4$ , arilo  $C_6-C_{10}$ , COOH, oxo, alcoxicarbonilo  $C_1-C_4$ ,  $(C=O)NR^{11}R^{12}$  y alquilo  $C_1-C_4$ ;

$R^{11}$  y  $R^{12}$  se seleccionan independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en:

- 50 H,  
alquilo  $C_1-C_4$ ,  
halo-alquilo  $C_1-C_4$ ,  
alquenilo  $C_2-C_4$ ,  
- $(CR^{14}R^{14})_n$ -fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste
- 55 en halo, alcoxi  $C_1-C_4$ , alquilo  $C_1-C_4$ , ciclopropilo,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH,  $OCHF_2$ , di-

alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y ciano,  
 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 5 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 10 di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 15 alcoxycarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y  
 alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

de manera alternativa, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NR<sup>13</sup>, O y S(O)<sub>p</sub>;  
 R<sup>13</sup> se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenilo;  
 R<sup>14</sup> se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano,  
 25 R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos;  
 R<sup>10</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;  
 30 n<sup>1</sup>, en cada caso, se selecciona entre 0, 1, 2 o 3; y  
 p, en cada caso, se selecciona entre 0, 1 y 2.

7. El compuesto como se define en la Reivindicación 1 en donde:

35 W es O;  
 R<sup>0</sup> es R<sup>1</sup>;  
 Y es S o -CR<sup>8</sup>=CR<sup>9</sup>-;  
 R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:  
 40 H,  
 halo,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 45 alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y  
 halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

50 H,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y  
 halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

con la condición de que al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> sea distinto de H;  
 55 R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en:

H y  
 halo;

60 X<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en CH o CR<sup>10</sup>;  
 X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre CR<sup>3</sup>;  
 R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y ciano;  
 65 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;





es un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un átomo de O, N o S;

- 5  $R^6$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $C_1-C_4$  alcoxicarbonilo,  $(C=O)NR^{11}R^{12}$  y alquilo  $C_1-C_5$  sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente entre halo,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , OH, hidroxi-alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ ,  $C_1-C_4$  alcoxi- $C_1-C_4$  alcoxi, di-alquilaminofenil  $C_1-C_4$ -alquilo  $C_1-C_4$ , (di-alcoxi  $C_1-C_4$ -alquil  $C_1-C_4$ )-alquilo  $C_1-C_4$ , di-alquilamino  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , y alquiltio  $C_1-C_4$ , o  $R^6$  es B-D-, en donde D es un enlazador, que se selecciona entre:

- 10 un enlace sencillo,  
-O-,



- 15 alquilenos  $C_1-C_4$  sustituido con 0 a 4 grupos seleccionados independientemente entre halo u OH, alquilenos  $C_2-C_6$ , y

B se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 20 arilo  $C_6-C_{10}$  sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi  $C_1-C_4$ , halo-alcoxi  $C_1-C_4$ , alquilo  $C_1-C_4$ , halo-alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , ciano, nitro,  $NR^{11}R^{12}$ , OH, alquilcarboniloxi  $C_1-C_4$ -alquilo  $C_1-C_4$ , hidroxi-alquilo  $C_1-C_4$ ,  $COOR^{14}$ ,  $SO_2R^{14}$ ,  $(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $SO_2NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ ,  $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ ,  $NR^{13}S(O)R^{14}$ ,  $NR^{13}SO_2R^{14}$ ,  $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $O(C=O)OR^{14}$ ,  $O(C=O)R^{14}$ ,  $(C=O)OR^{14}$  y heteroarilo de 5-6 miembros,
- 25 heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi  $C_1-C_4$ , halo-alcoxi  $C_1-C_4$ , alquilo  $C_1-C_4$ , halo-alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , ciano, nitro,  $NR^{11}R^{12}$ , OH, alquilcarboniloxi  $C_1-C_4$ -alquilo  $C_1-C_4$ , hidroxi-alquilo  $C_1-C_4$ ,  $COOR^{14}$ ,  $SO_2R^{14}$ ,  $(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $SO_2NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ ,  $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ ,  $NR^{13}S(O)R^{14}$ ,  $NR^{13}SO_2R^{14}$ ,  $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $O(C=O)OR^{14}$ ,  $O(C=O)R^{14}$ ,  $(C=O)OR^{14}$ , heteroarilo de 5-6 miembros y  $(CH_2)$ fenilo,
- 30 heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S y sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo,  $-(CHR^{13})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi  $C_1-C_4$ , alquilo  $C_1-C_4$ , ciclopropilo,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  y  $CF_2CH_3$ ;  $NR^{13}S(O)R^{14}$ ,  $NR^{13}SO_2R^{14}$ ,  $-(CHR^{13})_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi  $C_1-C_4$ , alquilo  $C_1-C_4$ , ciclopropilo,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  y  $CF_2CH_3$ ; OH, hidroxi-alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , halo-alcoxi  $C_1-C_4$ , di-alquilamino  $C_1-C_4$ -alquilo  $C_1-C_4$ ,  $NR^{11}R^{12}$ , ciano, alquilo  $C_1-C_4$ , halo-alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_4$ -alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquil  $C_3-C_6$ -alquilcarbonilo  $C_1-C_4$ , arilcarbonilo  $C_6-C_{10}$ , alquilcarboniloxi  $C_1-C_4$ -alquilo  $C_1-C_4$ ,  $COOR^{14}$ ,  $SO_2R^{14}$ ,  $(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $SO_2NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ ,  $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ ,  $NR^{13}S(O)R^{14}$ ,  $NR^{13}SO_2R^{14}$ ,  $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $O(C=O)OR^{14}$ ,  $O(C=O)R^{14}$ ,  $(C=O)OR^{14}$  y arilo  $C_6-C_{10}$  sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi  $C_1-C_4$ , alquilo  $C_1-C_4$ , ciclopropilo,  $C_1-C_4$ -alcoxicarbonilo,  $(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  y  $CF_2CH_3$ ; y
- 40 cicloalquilo  $C_3-C_6$  que puede contener una insaturación, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo  $C_1-C_4$ , arilo  $C_6-C_{10}$ ,  $COOH$ , oxo,  $C_1-C_4$ -alcoxicarbonilo,  $(C=O)NR^{11}R^{12}$  y alquilo  $C_1-C_4$ ;
- 45

$R^{11}$  y  $R^{12}$  se seleccionan independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en:

- 50 H,  
alquilo  $C_1-C_4$ ,  
halo-alquilo  $C_1-C_4$ ,  
alquilenos  $C_2-C_4$ ,  
55  $-(CR^{14}R^{14})_n$ -fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi  $C_1-C_4$ , alquilo  $C_1-C_4$ , ciclopropilo,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH,  $OCHF_2$ , di-alquilamino  $C_1-C_4$  y ciano,  
 $-(CHR^{13})_n$ -cicloalquilo  $C_3-C_6$  sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo  $C_1-C_4$  y alquilo  $C_1-C_4$   
60  $-(CHR^{13})_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo  $C_1-C_4$  y alquilo  $C_1-C_4$ ,

- 5      -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- 10      de manera alternativa, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NR<sup>13</sup> O y S(O)<sub>p</sub>;
- 15      R<sup>13</sup> se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 R<sup>14</sup> se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup> fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y ciano,
- 20      R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos;  
 R<sup>10</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;  
 n<sup>1</sup>, en cada caso, se selecciona entre 0, 1, 2 o 3; y
- 25      p, en cada caso, se selecciona entre 0, 1 y 2.

8. El compuesto como se define en la Reivindicación en 1 en donde:

- 30      W es O;  
 R<sup>0</sup> es R<sup>1</sup>;  
 Y es S o -CR<sup>8</sup>=CR<sup>9</sup>-;  
 R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:
- 35      H,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y  
 halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;
- 40      R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:
- 45      H,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y  
 halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

- 50      con la condición de que al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> sea distinto de H;  
 R<sup>2</sup> es H;  
 X<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en CH;  
 X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre CR<sup>3</sup>;
- 55      R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;



- 60      es un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un átomo de O, N o S;  
 R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxycarbonilo, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente entre halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, di-alquilaminofenil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o R<sup>6</sup> es B-D-, en donde D es un enlazador, que se selecciona entre:

un enlace sencillo,  
-O-,



5

y  
alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con 0 a 4 grupos seleccionados independientemente entre halo u OH;

B se selecciona entre el grupo que consiste en:

10

arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y heteroarilo de 5-6 miembros,

15

heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup>, heteroarilo de 5-6 miembros y (CH<sub>2</sub>)fenilo,

20

heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S y sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 0 a 3 grupos

25

seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilcarbonilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y

30

cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede contener una insaturación, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, COOH, oxo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

35

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en:

40

H,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,  
-(CR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano,  
-(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
-(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
-(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y  
ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

45

50

55

60

de manera alternativa, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, heteroarilo de 5 o 6

miembros, OH, oxo, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NR<sup>13</sup>, O y S(O)<sub>p</sub>;

R<sup>13</sup> se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>14</sup> se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y ciano, R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos;

n<sup>1</sup>, en cada caso, se selecciona entre 0, 1, 2 o 3; y

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

9. El compuesto como se define en la Reivindicación 1 en donde:

W es O;

R<sup>0</sup> es R<sup>1</sup>;

Y es S o -CR<sup>8</sup>=CR<sup>9</sup>-;

R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

H,

alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y

halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

H,

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y

halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

con la condición de que al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> sea distinto de H;

R<sup>2</sup> es H;

X<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en CH;

X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre CR<sup>3</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

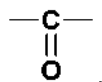


es un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un átomo de O, N o S;

R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente entre halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilaminofenil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o R<sup>6</sup> es B-D-, en donde D es un enlazador, que se selecciona entre:

un enlace sencillo,

-O-,



y

alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con 0 a 4 grupos seleccionados independientemente entre halo u OH;

B se selecciona entre el grupo que consiste en:

arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo

que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup>, heteroarilo de 5-6 miembros y (CH<sub>2</sub>)fenilo,

5 heterociclico de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, y sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclico de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, halo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilcarbonilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y

10 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede contener una insaturación, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, COOH, oxo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en:

25 H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano,

30 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclico de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

35 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

40 de manera alternativa, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

45 R<sup>13</sup> se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>14</sup> se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup> fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano,

50 R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos; y n<sup>1</sup>, en cada caso, se selecciona entre 0, 1 o 2.

10. El compuesto como se define en la Reivindicación 1 en donde:

55 W es O o S;  
R<sup>0</sup> es R<sup>1</sup>;  
Y es S o -CR<sup>8</sup>=CR<sup>9</sup>;  
R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

60 H,  
halo,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,  
alquino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,  
cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,  
65 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,

tetrahidrofurano-2-ilo;  
 alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl,  
 halo-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,  
 halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y  
 halo-alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

H,  
 halo,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y  
 halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

con la condición de que al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> sea distinto de H;  
 R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en:

H,  
 halo,  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

X<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en CH, N o CR<sup>10</sup>;

X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre CR<sup>3</sup> o N;

R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, OH, CN, OCF<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, benciloxi sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> pueden tomarse juntos con el carbono al que están unidos para formar un anillo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

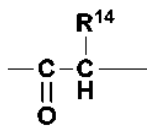


es un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un átomo de O, N o S;

R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, COOH, alcóxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente entre halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilaminofenil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

R<sup>6</sup> es B-D-, en donde D es un enlazador, que se selecciona entre:

un enlace sencillo,  
 -O-,



alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con 0 a 4 grupos seleccionados independientemente entre halo u OH,  
 alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquilentio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alquilentio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, y

B se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 5 arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y heteroarilo de 5-6 miembros,
- 10 heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup>, heteroarilo de 5-6 miembros y (CH<sub>2</sub>)fenilo,
- 15 heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, y sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilcarbonilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- 20 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede contener una insaturación, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, COOH, oxo, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y espirocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub> que puede contener una insaturación y que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S y sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- 25
- 30
- 35

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en:

- 40 H,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,  
-(CR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano,  
45 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
-(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
50 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
55 di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alcoxycarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
60 alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
fenilcarbonilo;  
alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
65 amino-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
heterociclilcarbonilo de 4 a 10 miembros, y

de manera alternativa, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxí-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NR<sup>13</sup>, O y S(O)<sub>p</sub>;

R<sup>13</sup> se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenilo;

R<sup>14</sup> se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcocarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (arilcarbonilamino C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), (un heteroarilcarbonilamino de 5 a 10 miembros) y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y ciano,

R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, hidroxilo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxí-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>10</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;

n<sup>1</sup>, en cada caso, se selecciona entre 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

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

11. El compuesto como se define en la Reivindicación 1 en donde:

W es O o S;

R<sup>0</sup> es R<sup>1</sup>;

Y es S o -CR<sup>8</sup>=CR<sup>9</sup>-;

R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

H,

halo,

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,

alquino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>,

cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,

alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl,

halo-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,

halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y

halo-alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

H,

halo,

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y

halo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

con la condición de que al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> sea distinto de H;

R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en:

H,

flúor,

cloro, y

CH<sub>3</sub>;

X<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en CH, N o CR<sup>10</sup>;

X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre CR<sup>3</sup> o N;

R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halo, OH, CN, OCF<sub>3</sub> y halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> pueden tomarse juntos con el carbono al que están unidos para formar un anillo de ciclopropilo;





es un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un átomo de O, N o S;

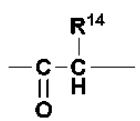
R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, COOH, alcóxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido con 0 a 7 grupos seleccionados independientemente entre halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, hidróxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilaminofenil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (di-alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alquilitio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

R<sup>6</sup> es B-D-, en donde D es un enlazador, que se selecciona entre:

un enlace sencillo,

-O-,

-S-,



alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con 0 a 4 grupos seleccionados independientemente entre halo u OH,

alquilenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

alquilitio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, y

B se selecciona entre el grupo que consiste en:

arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidróxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y heteroarilo de 5-6 miembros,

heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidróxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup>, heteroarilo de 5-6 miembros y (CH<sub>2</sub>)fenilo,

heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S y sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el

grupo que consiste en halo, oxo, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OH, hidróxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilcarbonilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup> y arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, alcóxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, y CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> que puede contener una insaturación, sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidróxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, COOH, oxo, alcóxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

espirocicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub> que puede contener una insaturación y opcionalmente que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S y sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidróxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en:

H,

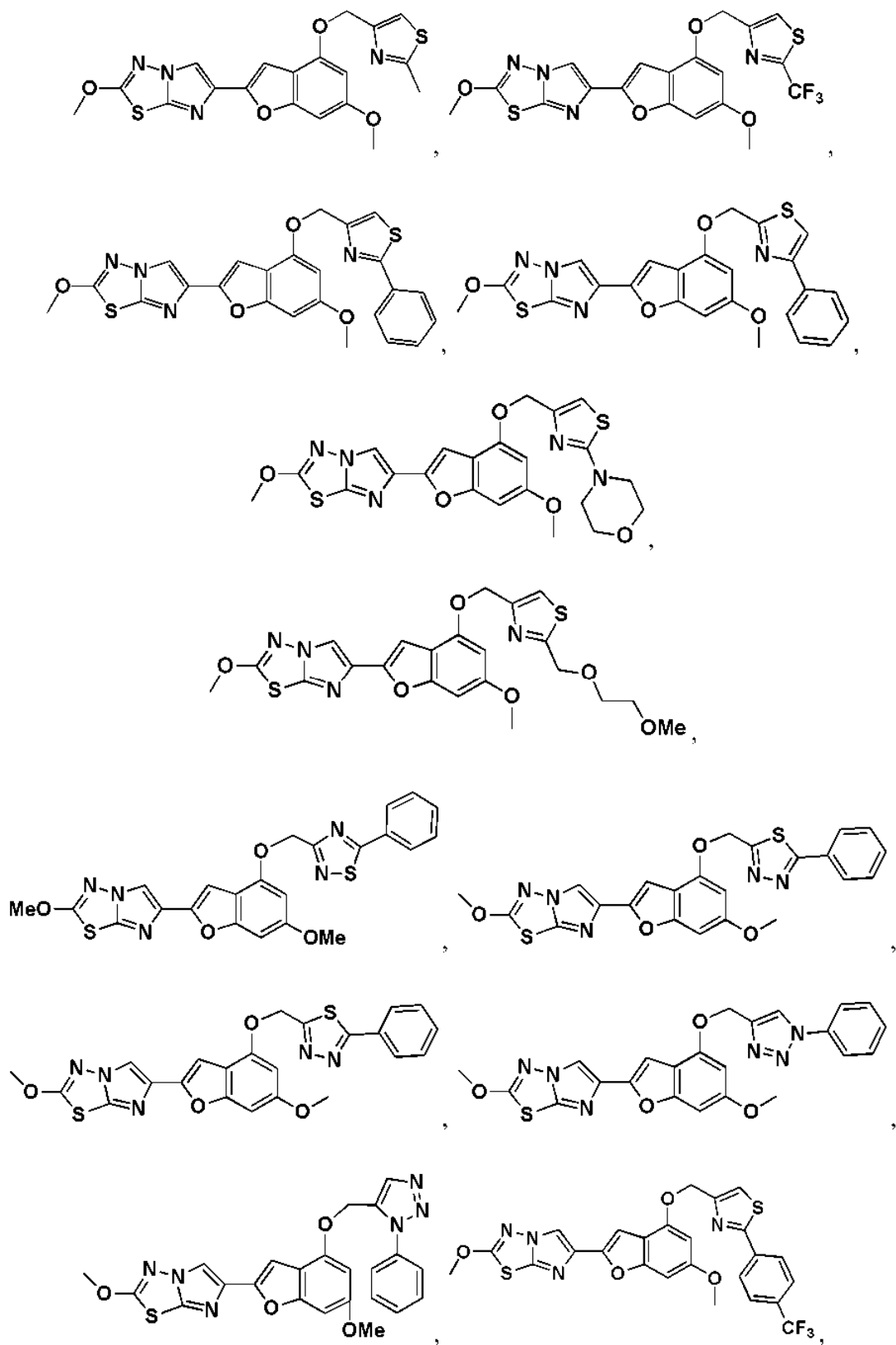
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

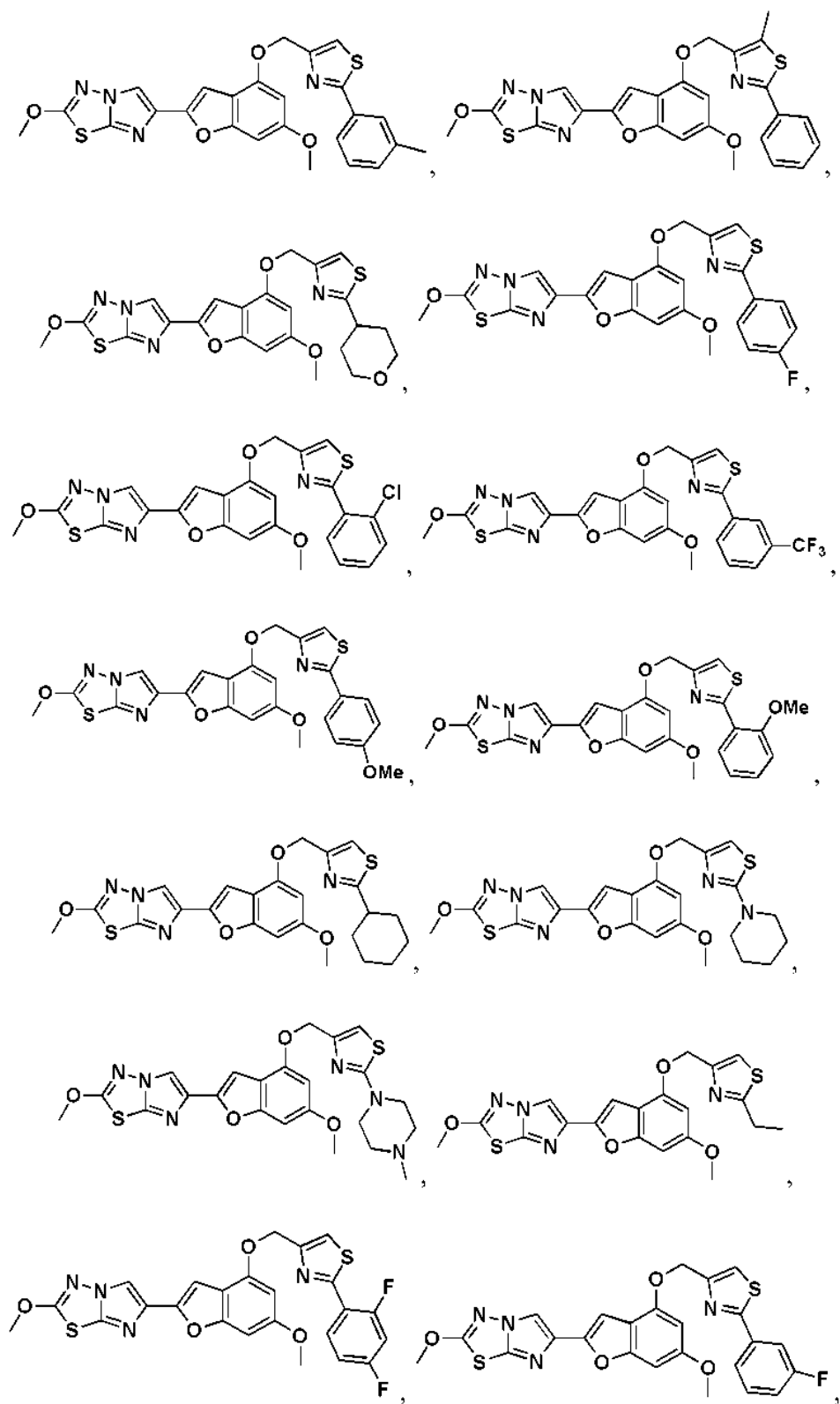
halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

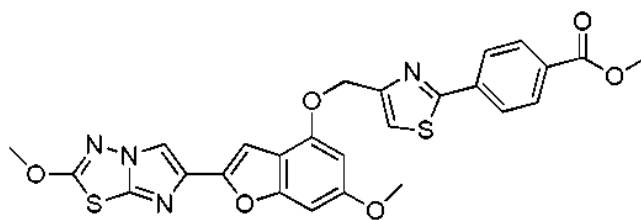
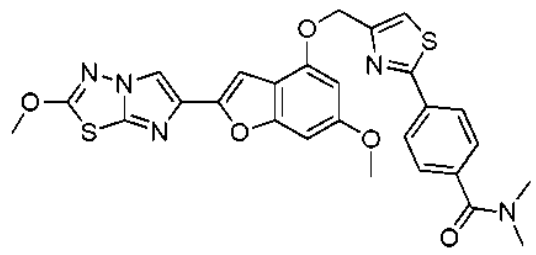
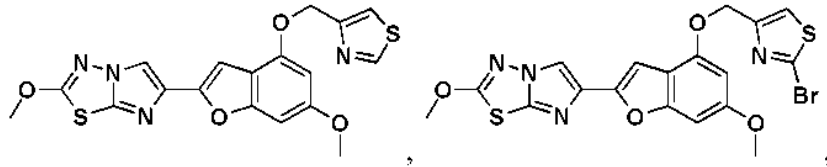
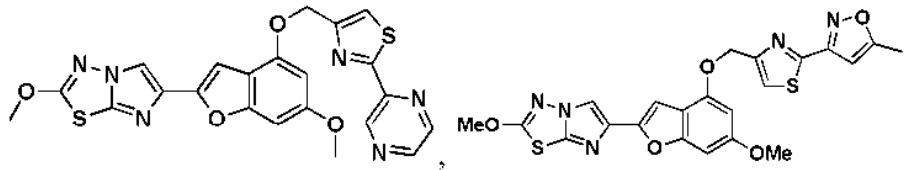
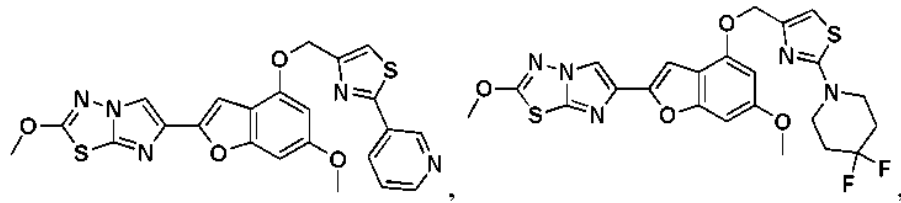
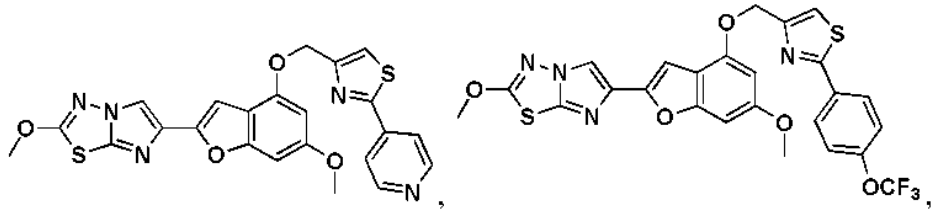
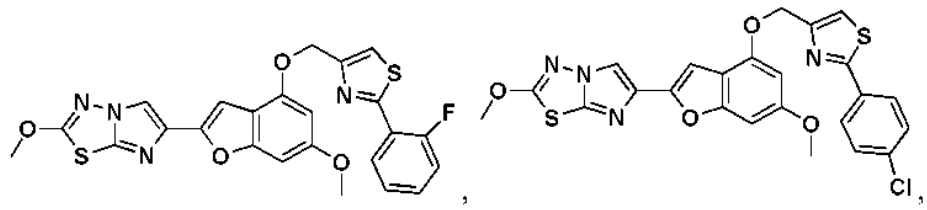
- alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,  
 -(CR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano,
- 5 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- 10 -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 di-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- 15 hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 cianoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxycarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- 20 alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 fenilcarbonilo;  
 alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 aminoalquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- 25 heterociclil-carbonilo de 4 a 10 miembros, y

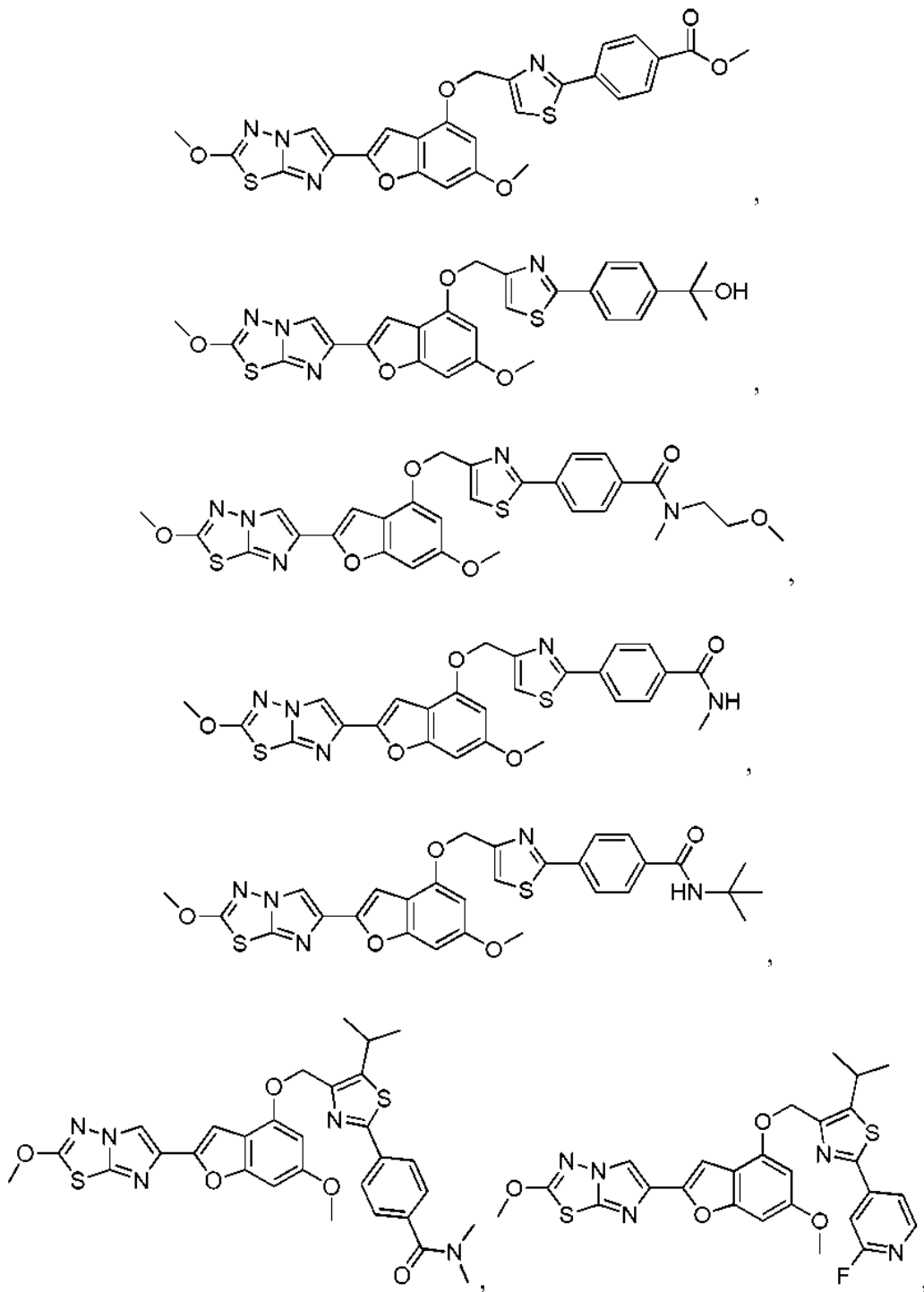
- de manera alternativa, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NR<sup>13</sup>, O y S(O)<sub>p</sub>;
- 30 R<sup>13</sup> se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenilo;  
 R<sup>14</sup> se selecciona independientemente, en cada caso, del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxycarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (arilcarbonilamino C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>1</sup>fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciclopropilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y ciano,
- 35 R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, hidroxilo, oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 R<sup>10</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;
- 40 n<sup>1</sup>, en cada caso, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 o 4; y  
 p, en cada caso, se selecciona entre 0, 1 y 2.

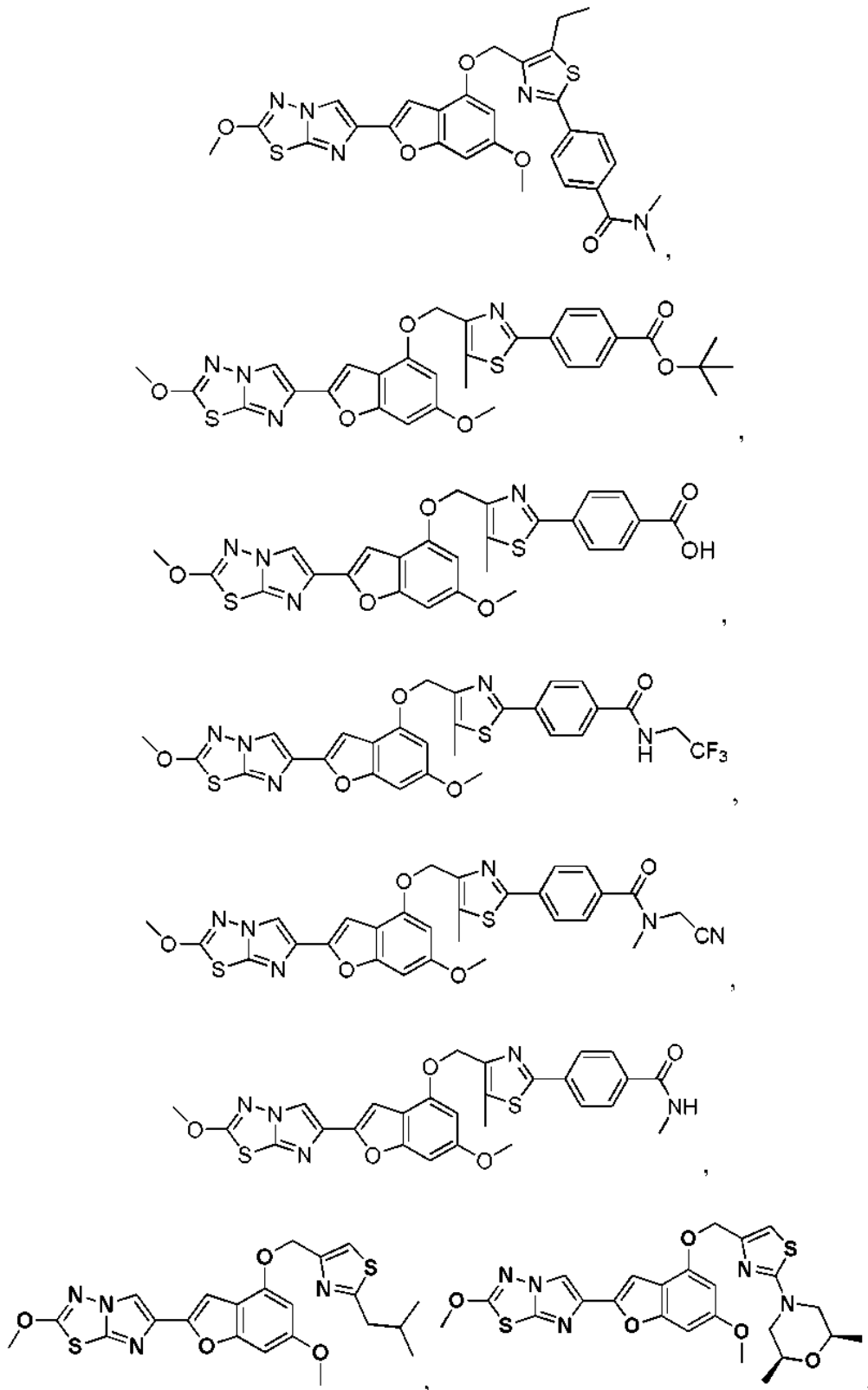
12. El compuesto como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, en donde el compuesto se selecciona entre los siguientes:
- 45

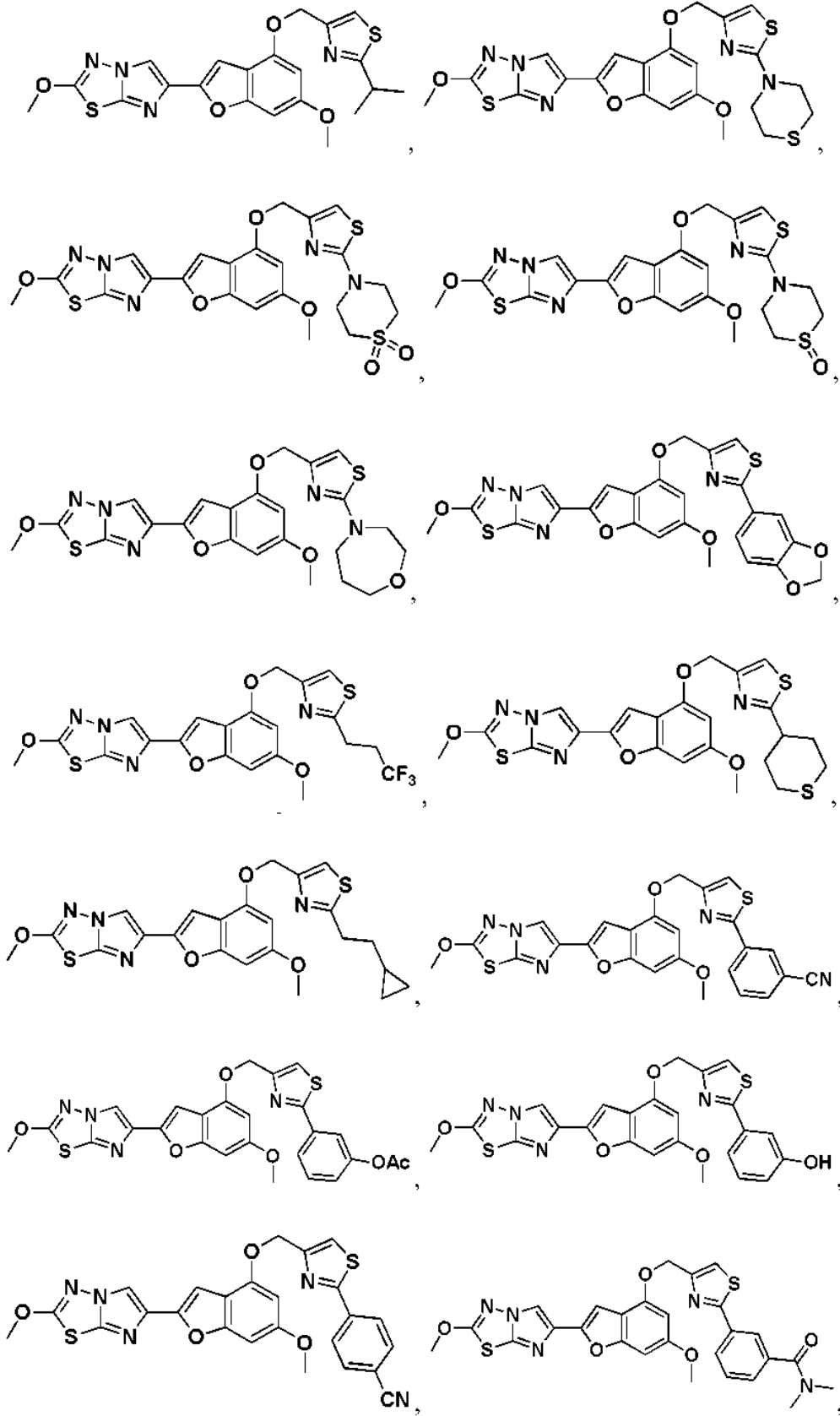




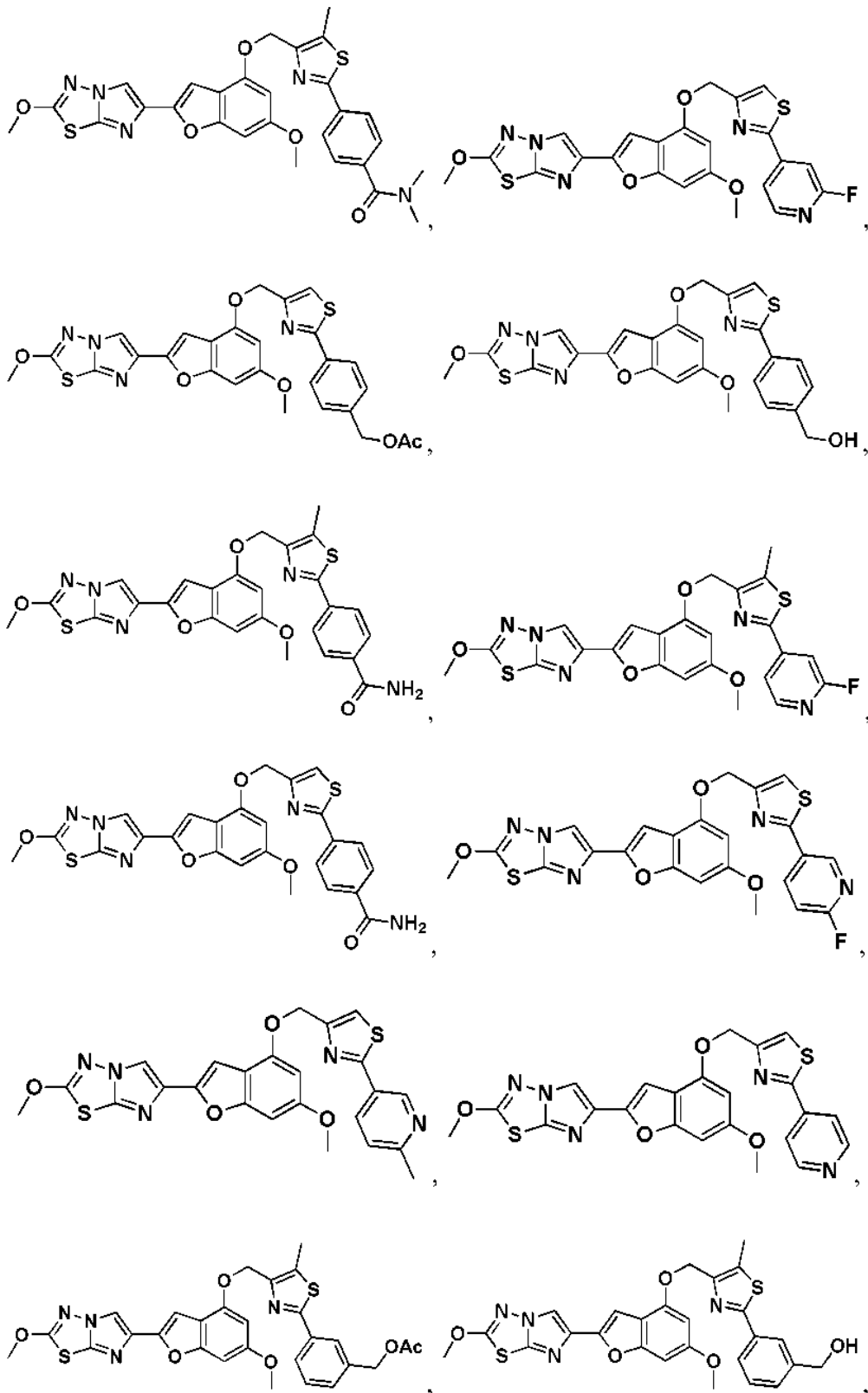


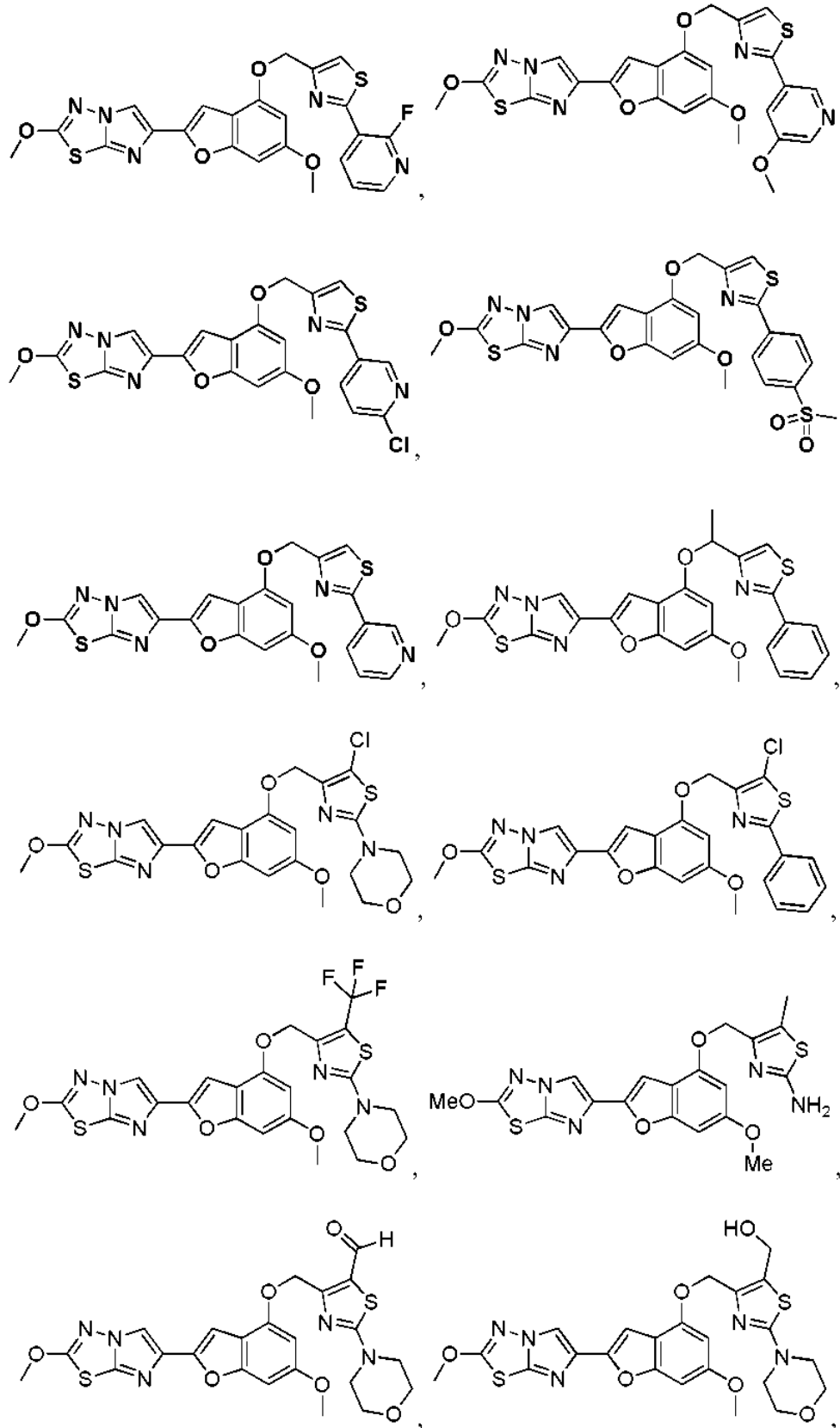




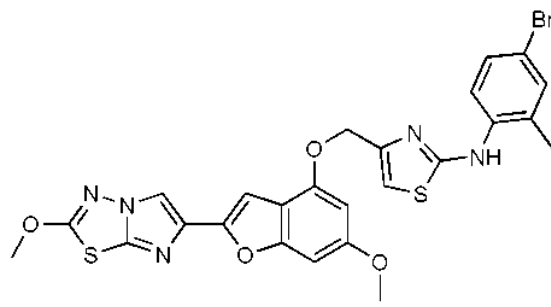
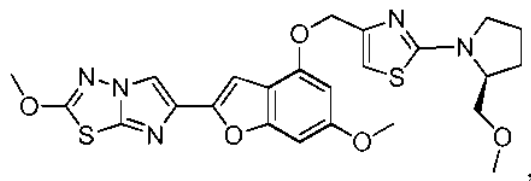
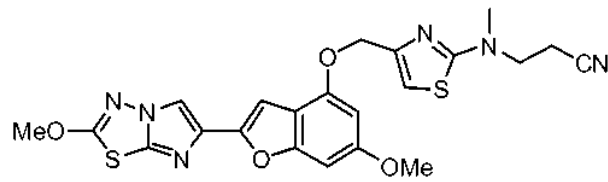
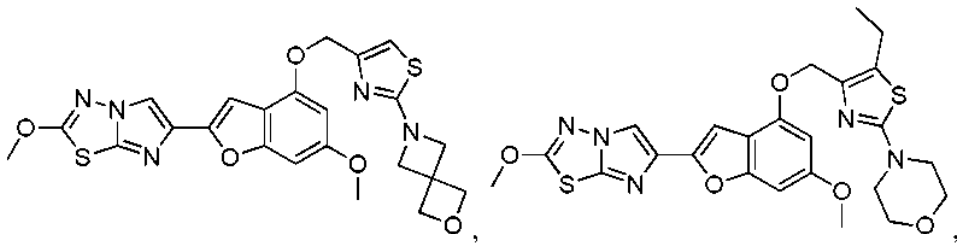
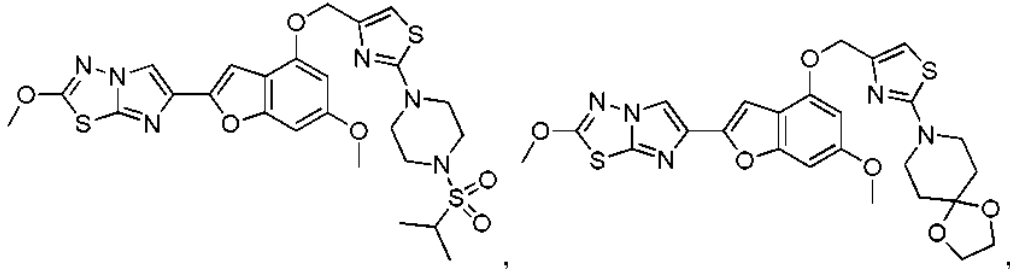
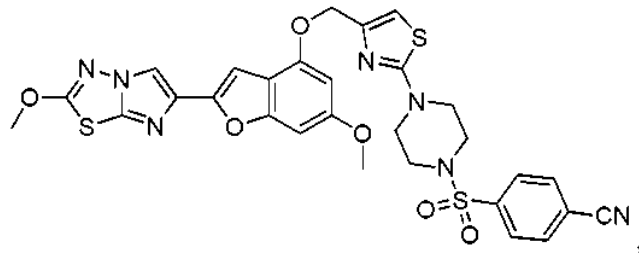


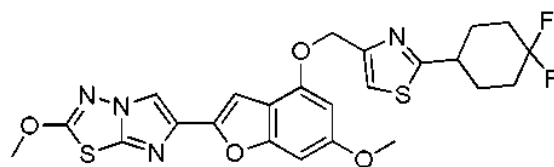
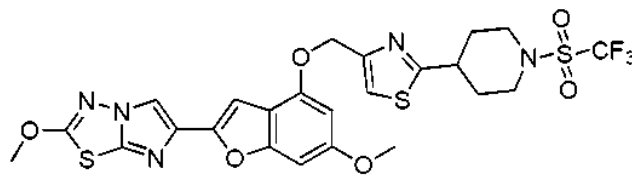
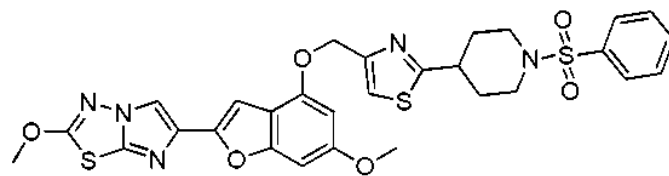
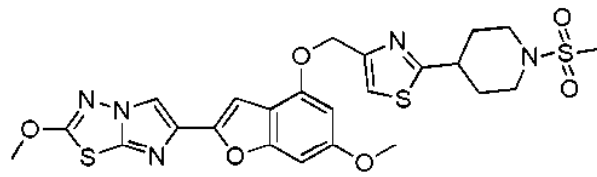
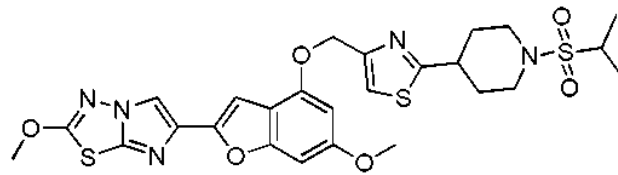
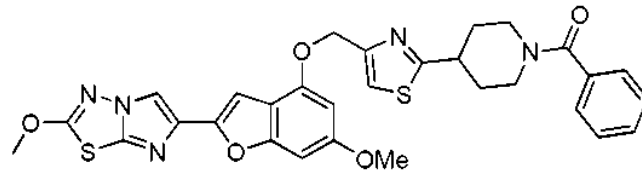
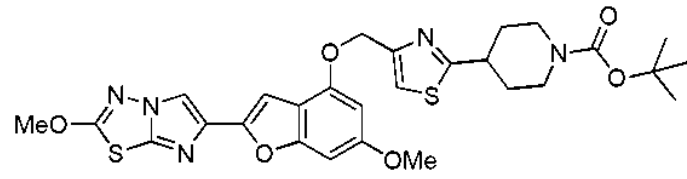


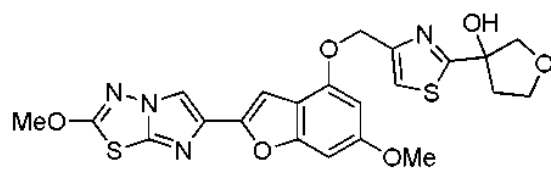
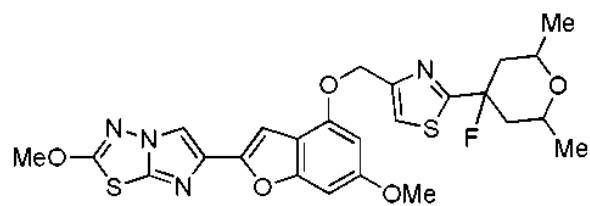
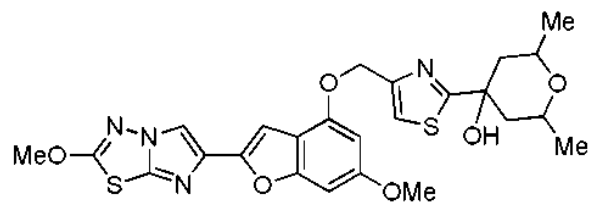
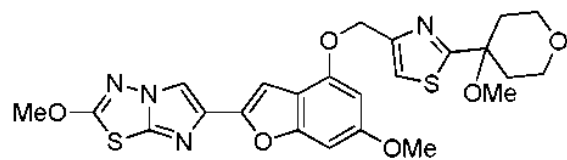
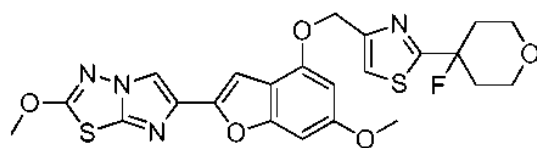
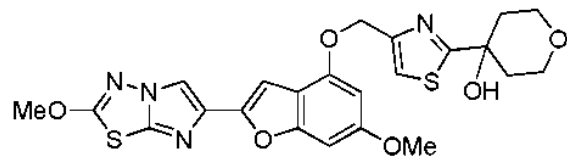
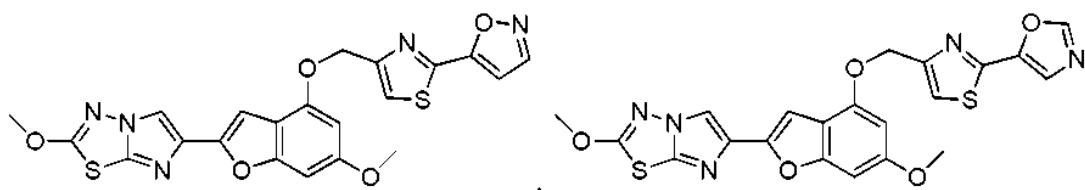


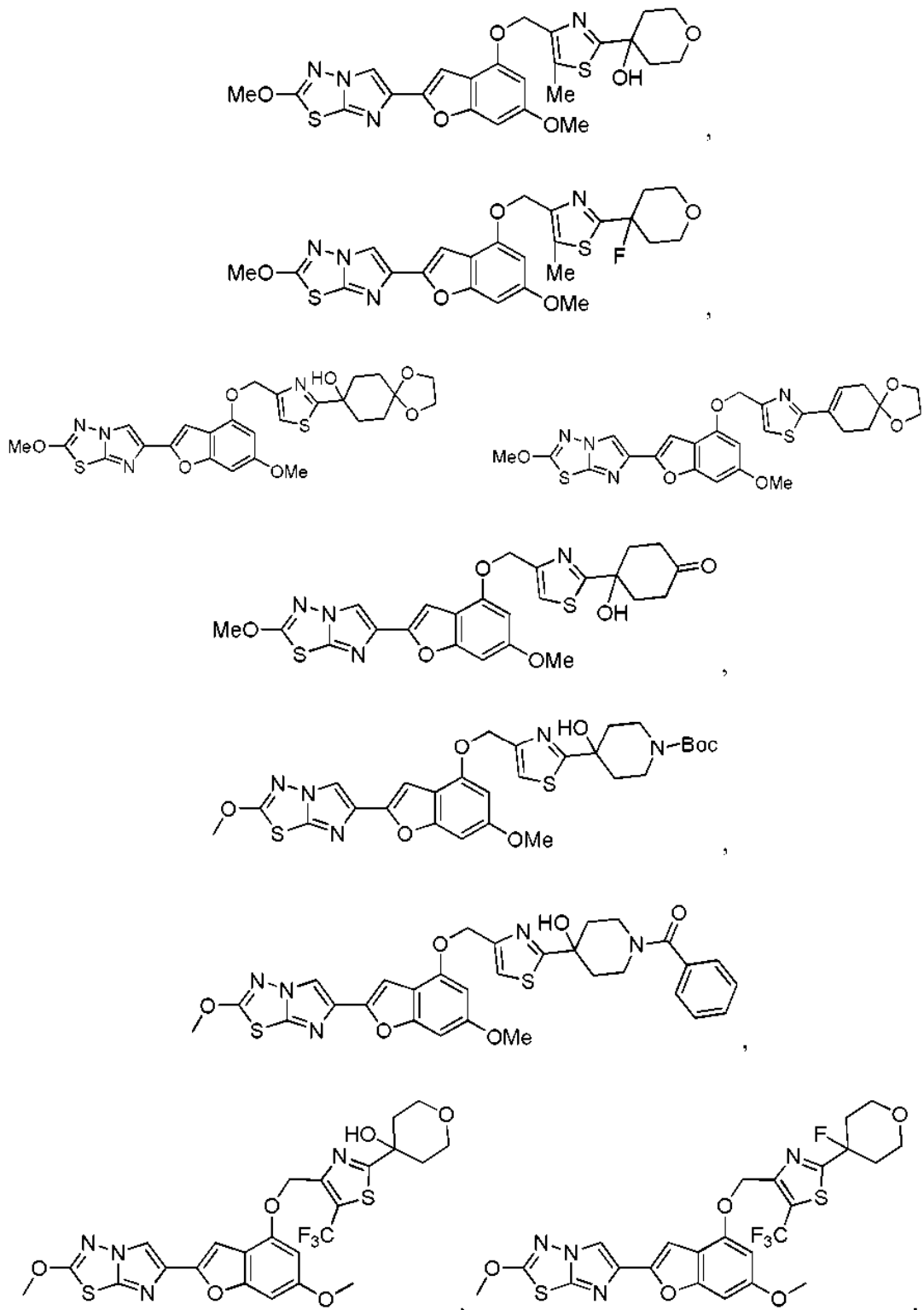


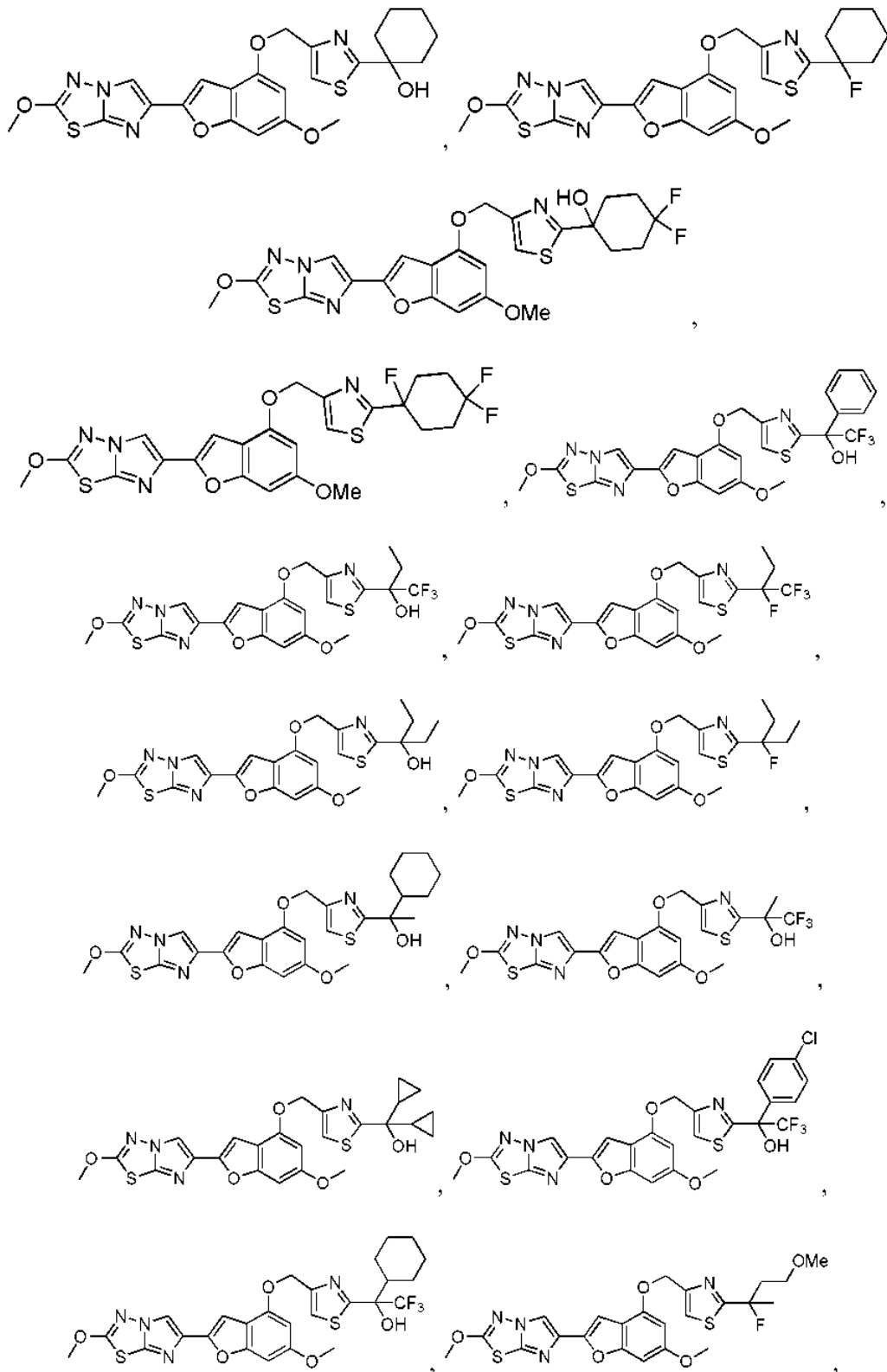




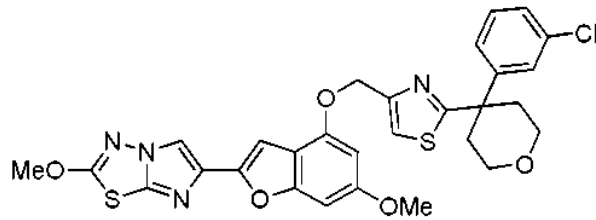
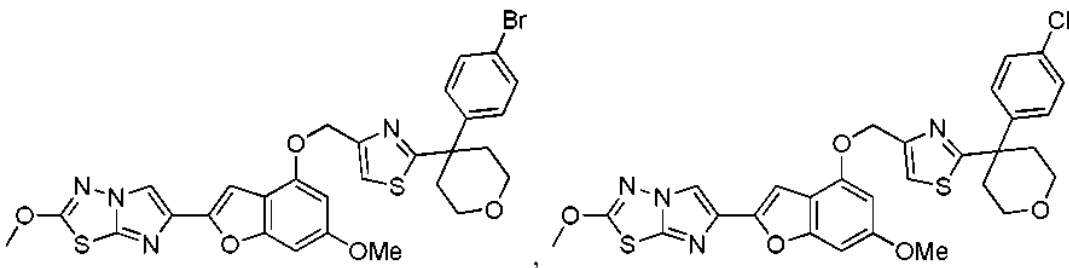
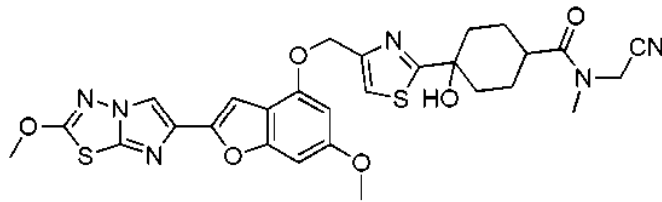
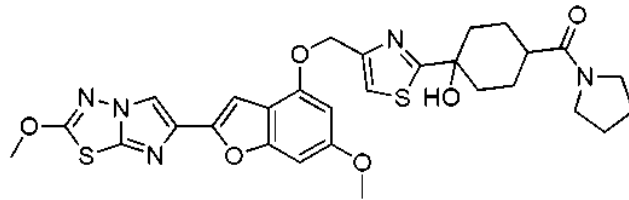
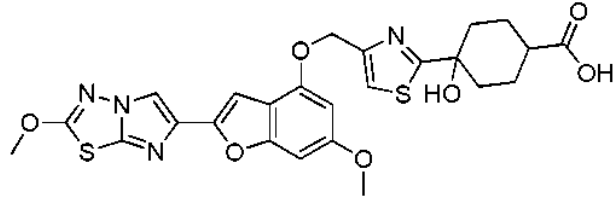
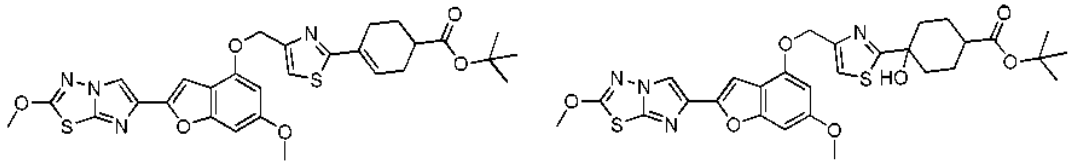


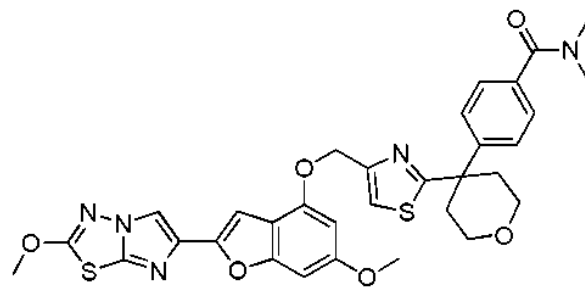
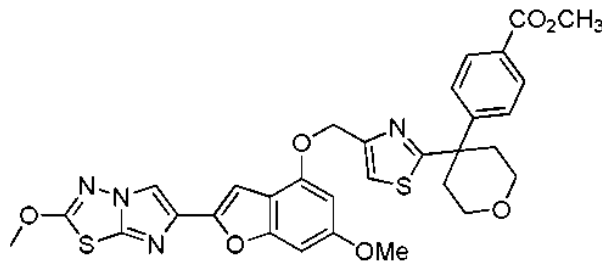
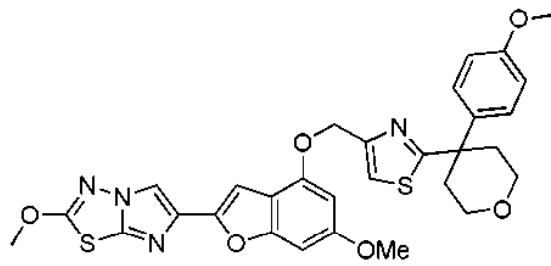
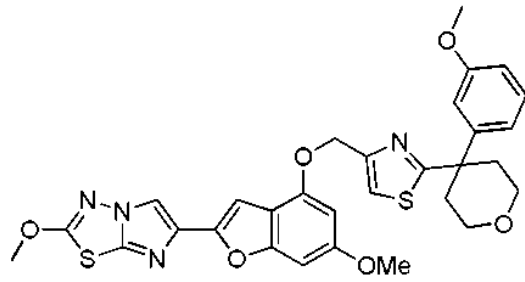
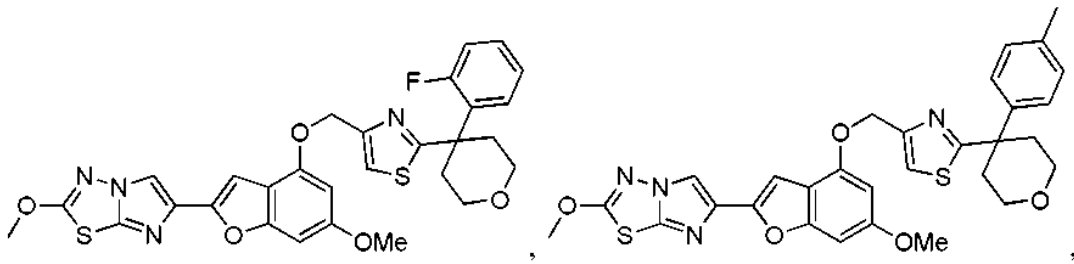


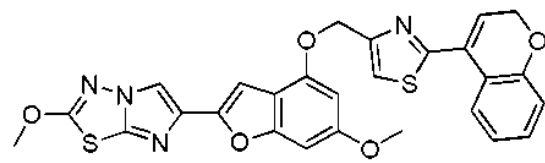
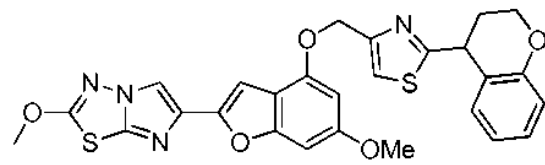
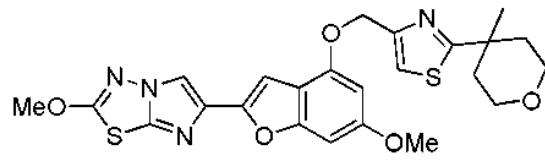
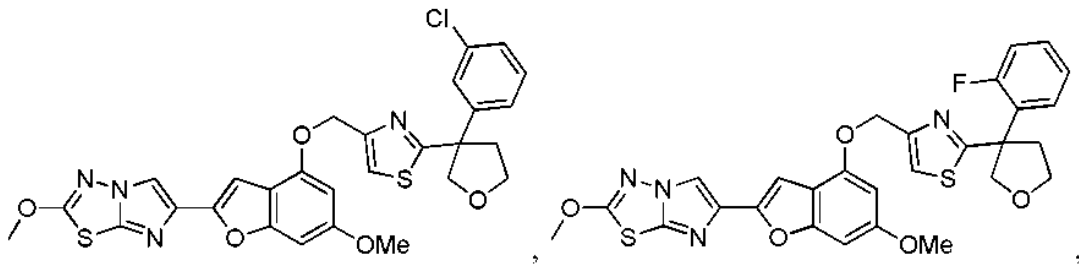
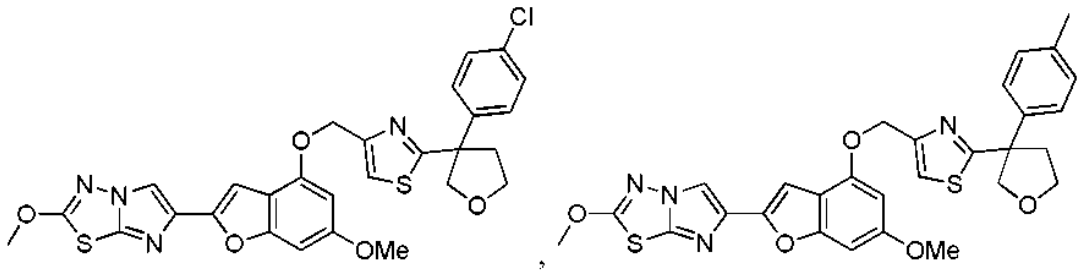
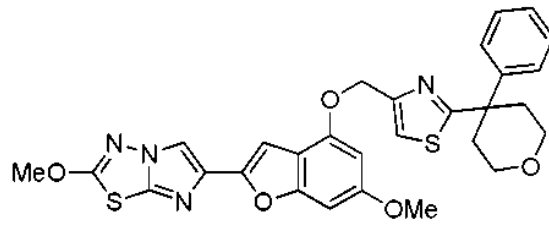


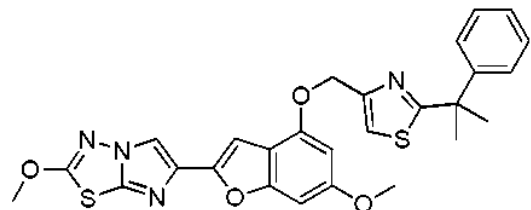
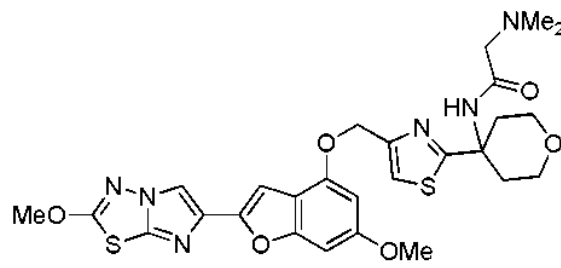
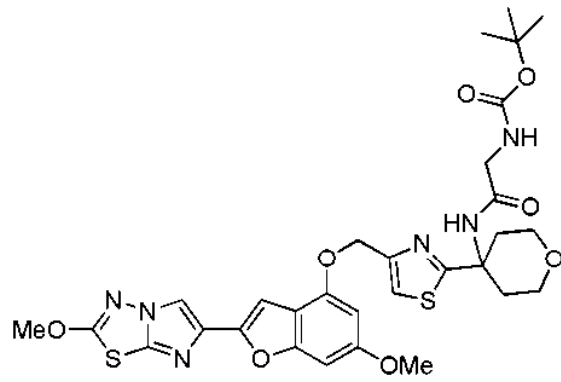
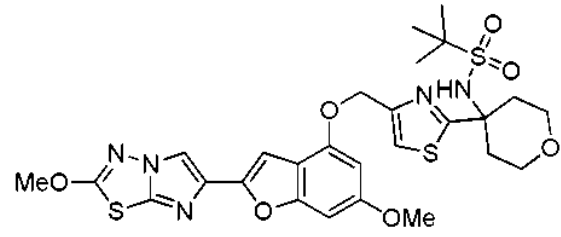
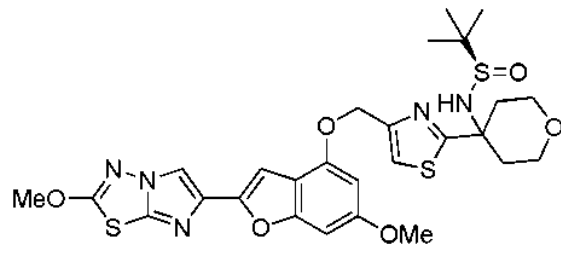


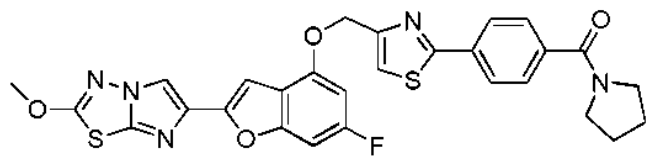
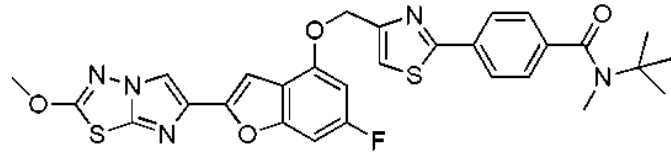
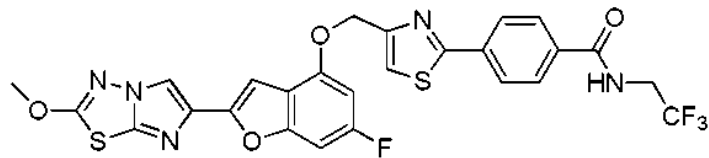
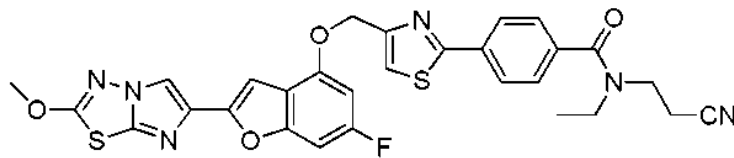
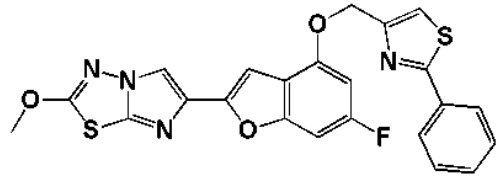
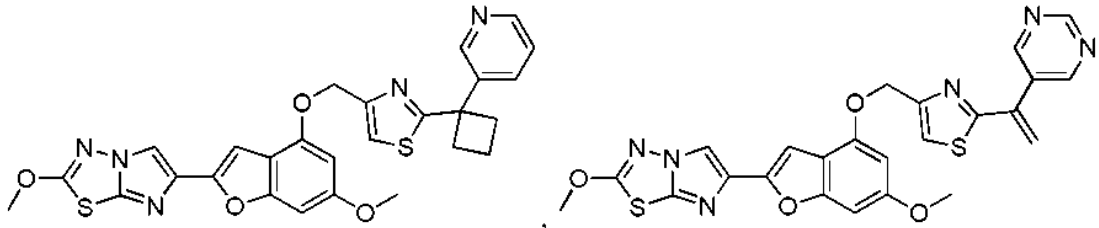
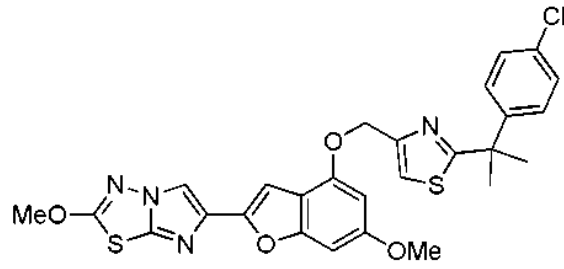


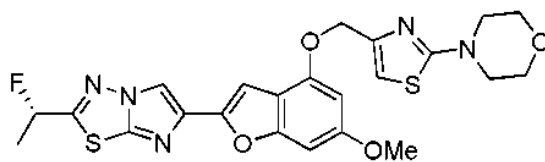
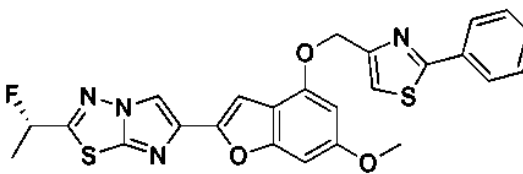
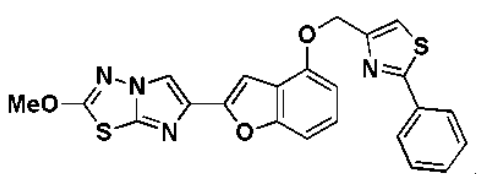
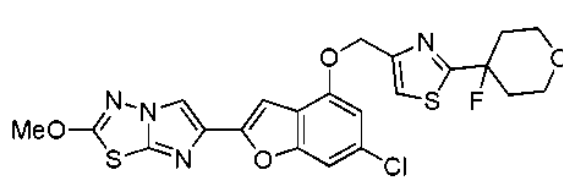
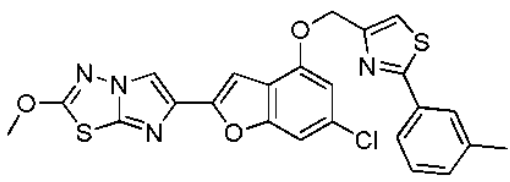
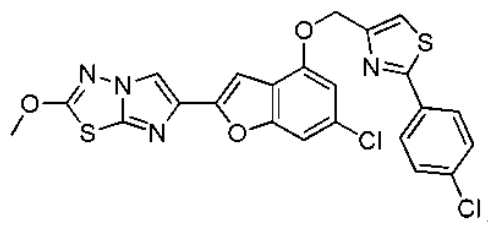
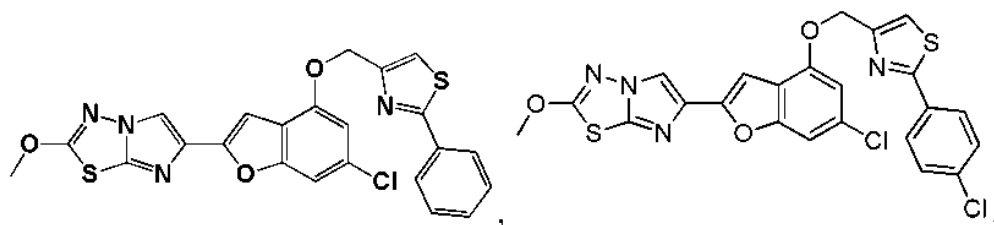
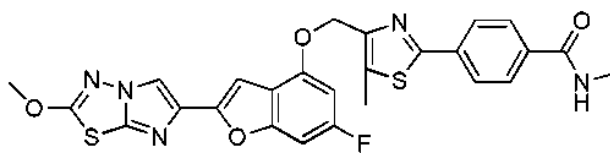
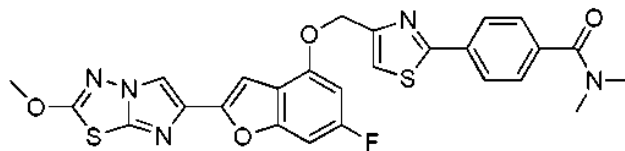
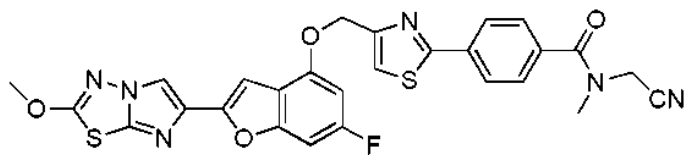


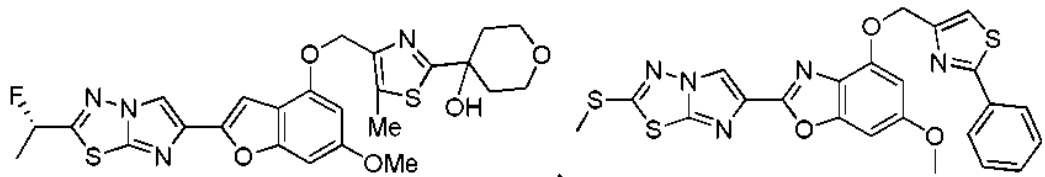
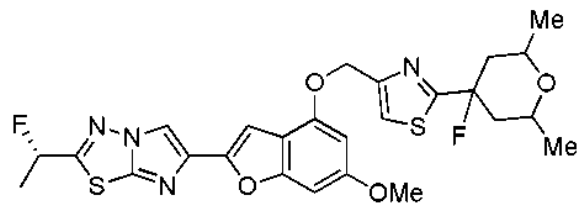
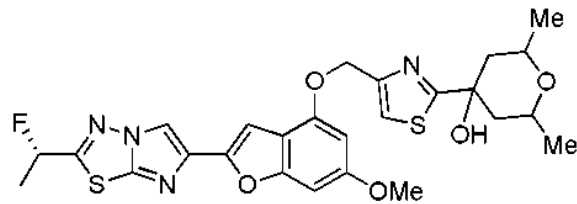
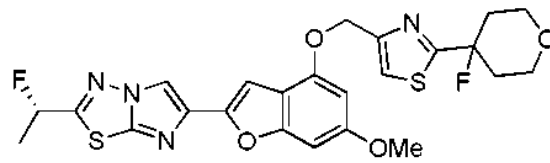
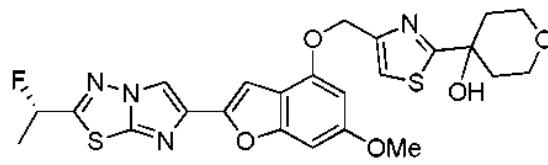
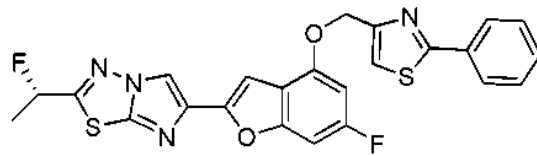
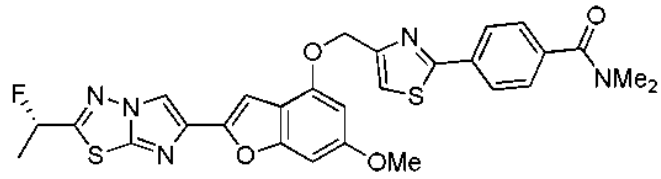


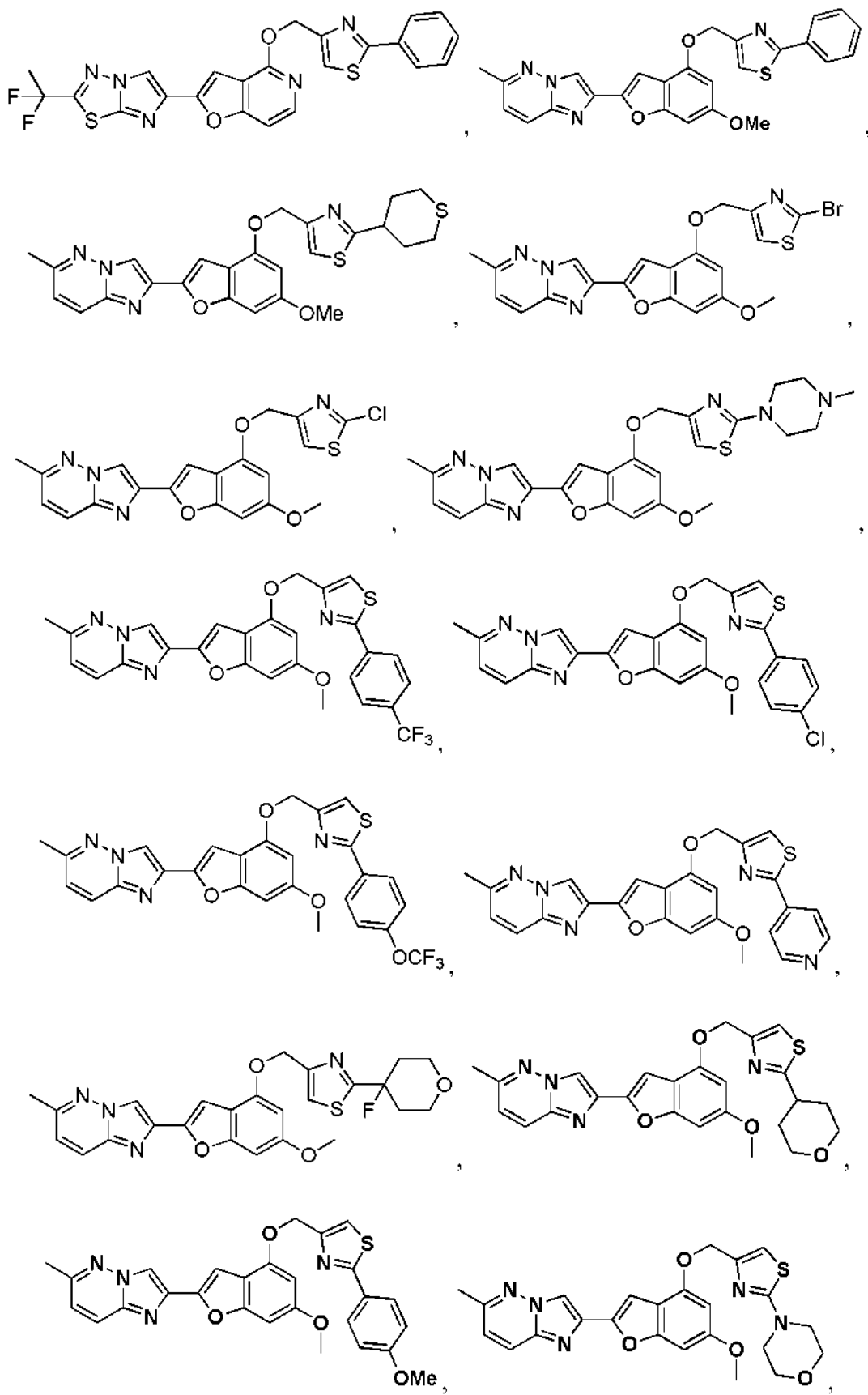




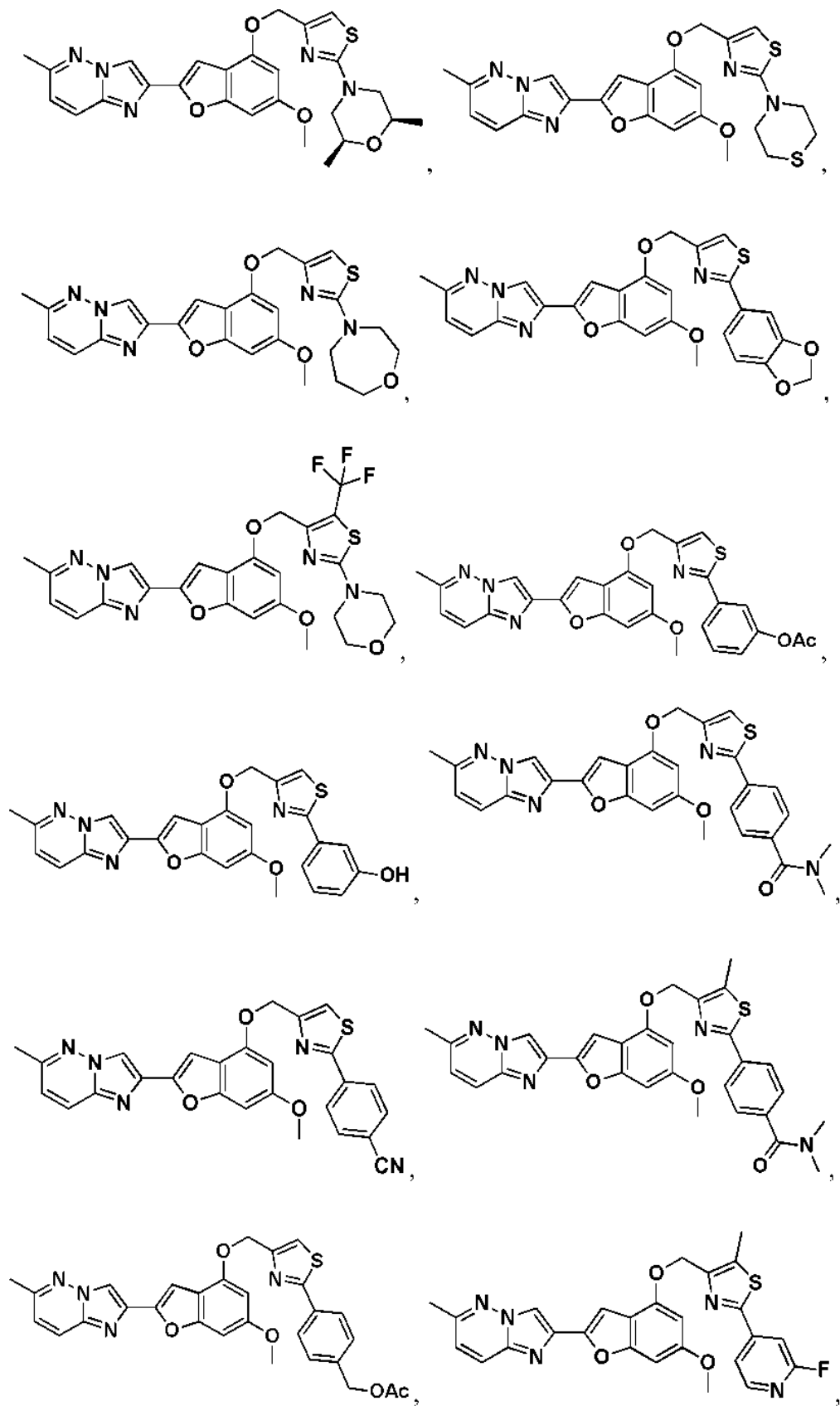


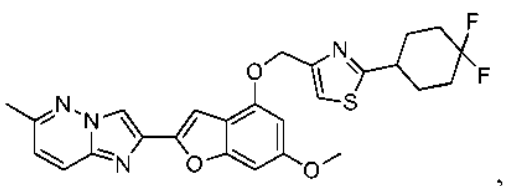
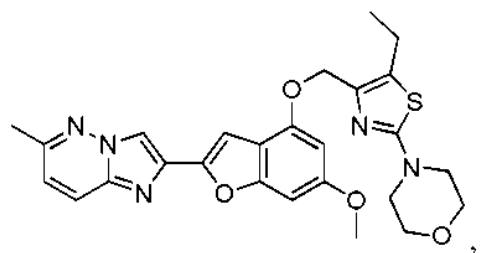
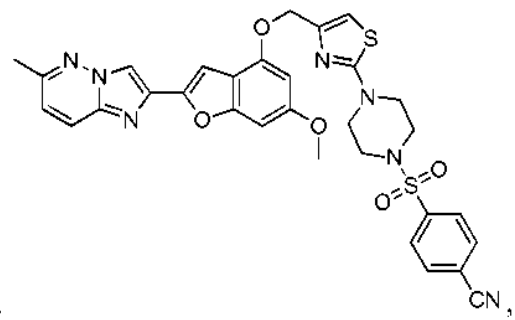
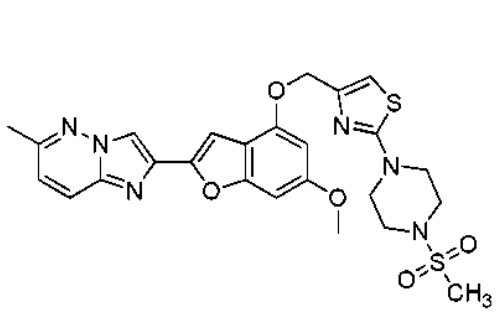
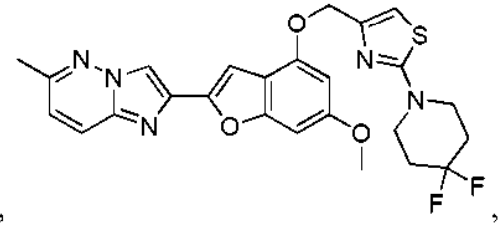
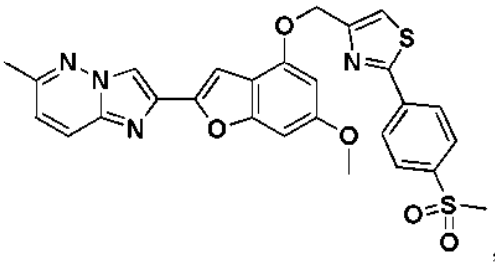
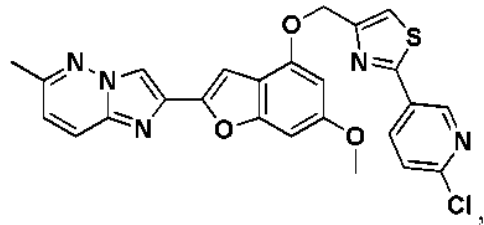
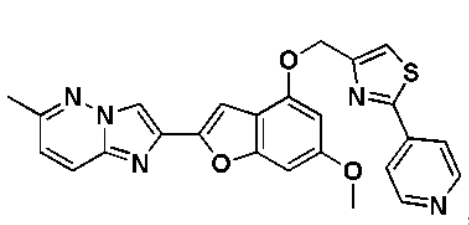
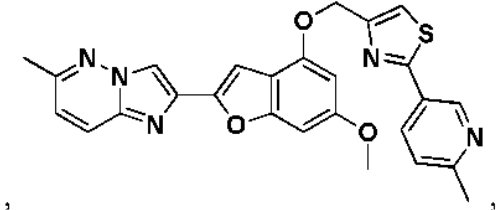
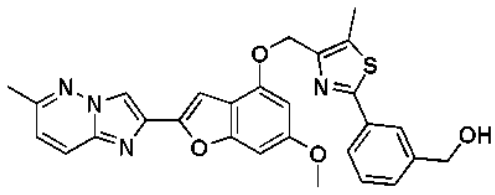
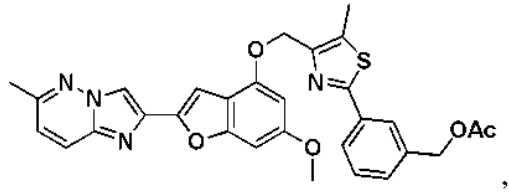
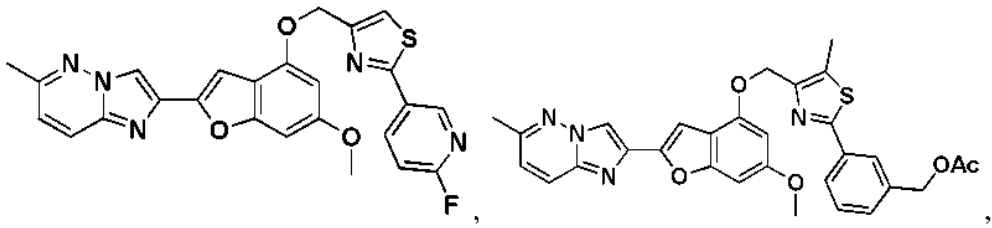


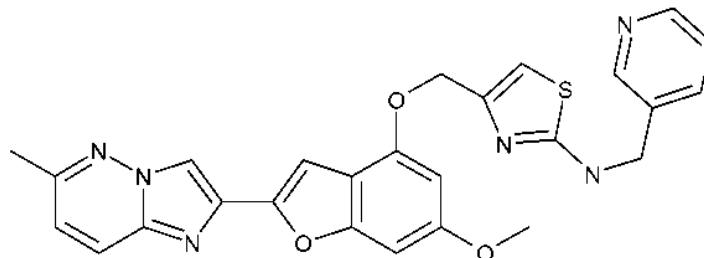
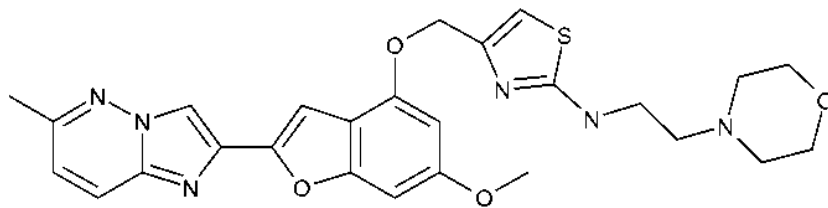
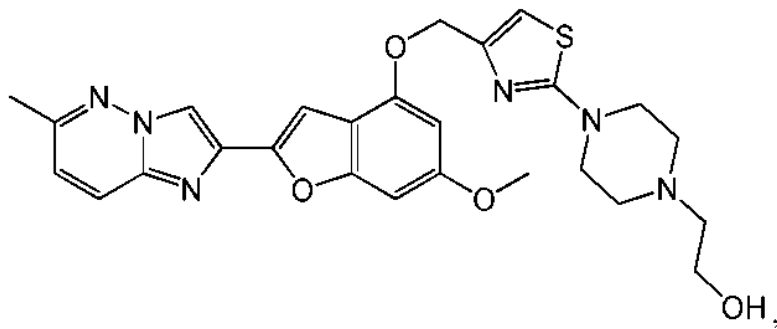
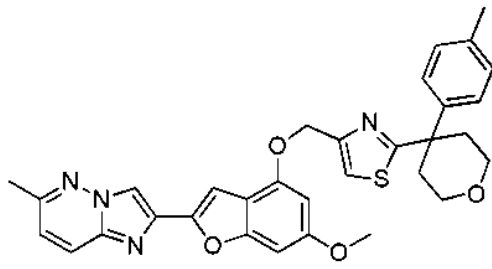
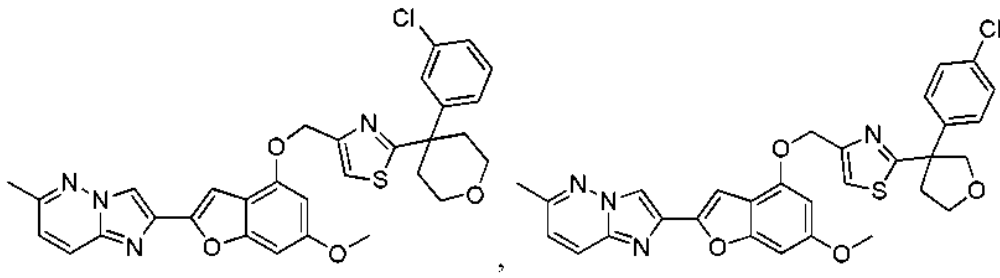


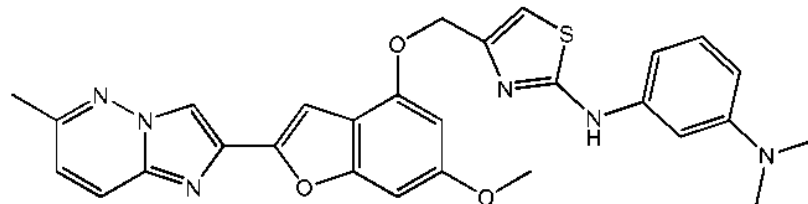
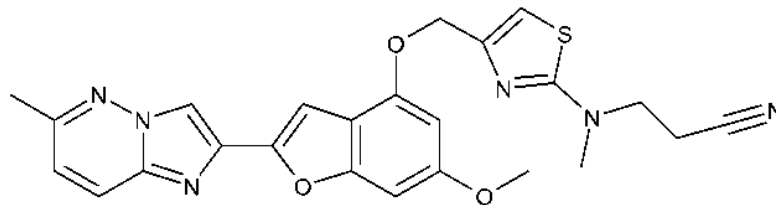
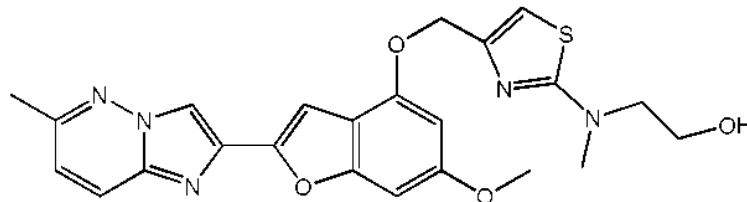
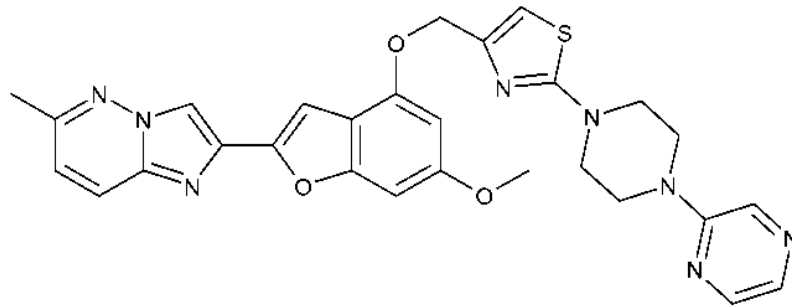
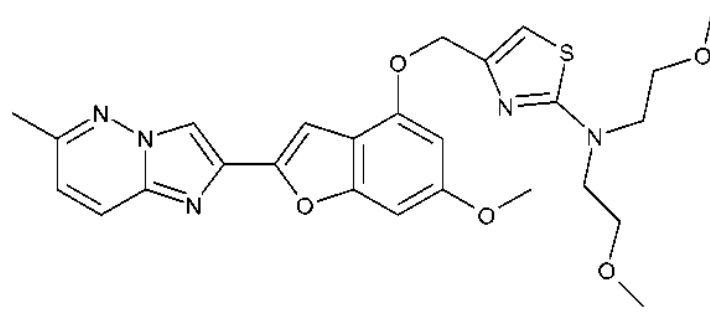


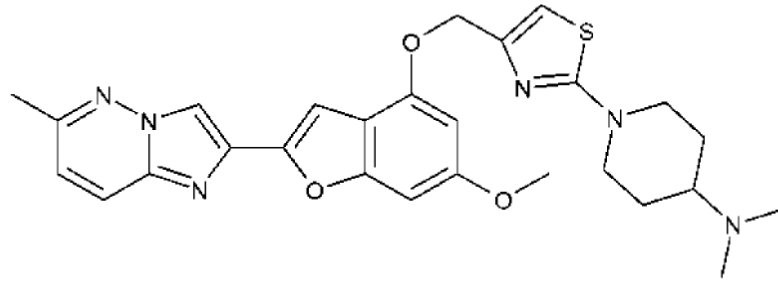
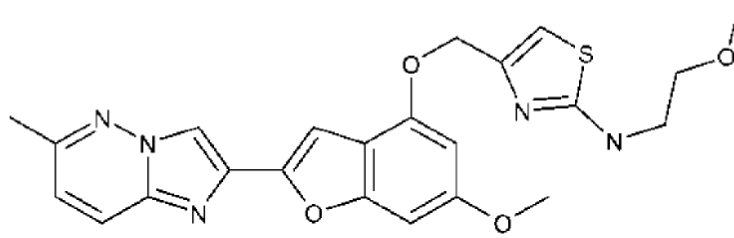




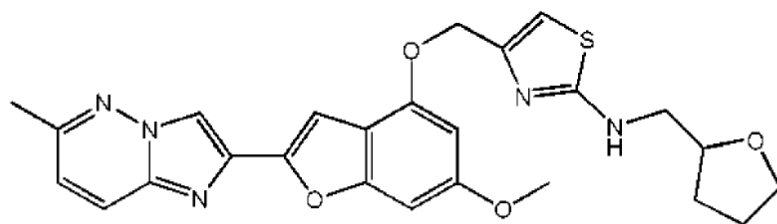
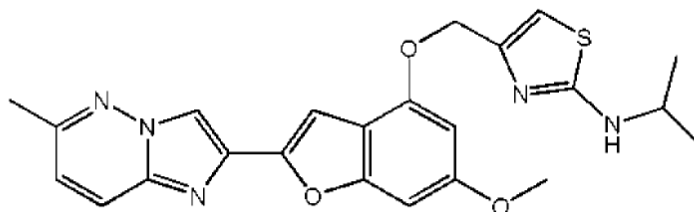
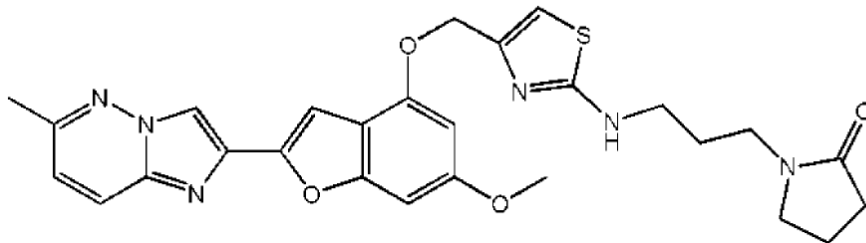
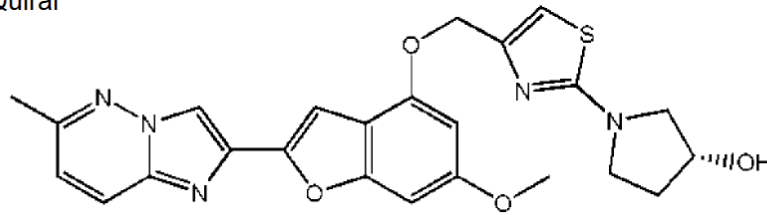


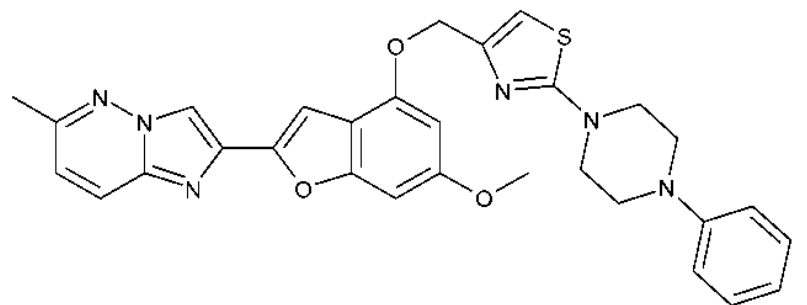
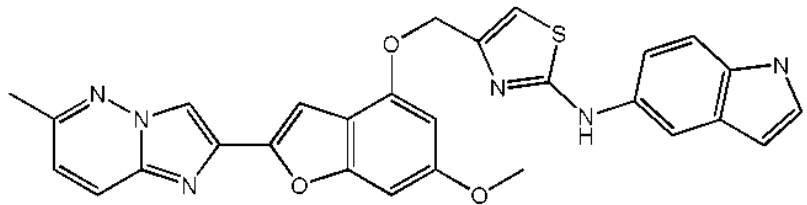
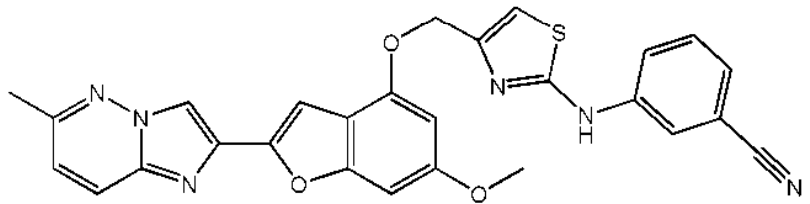
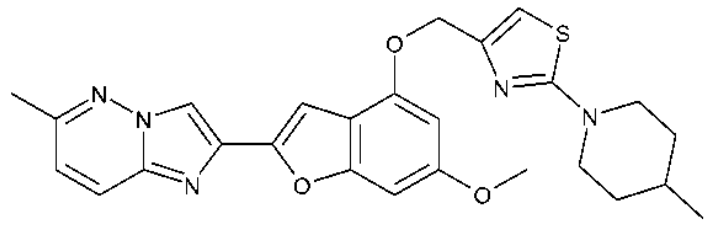
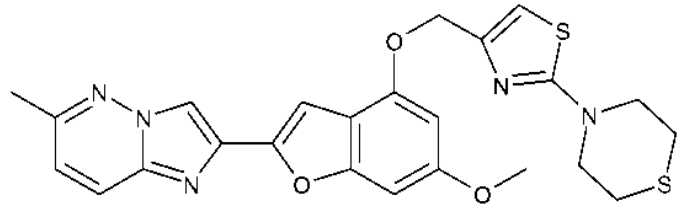
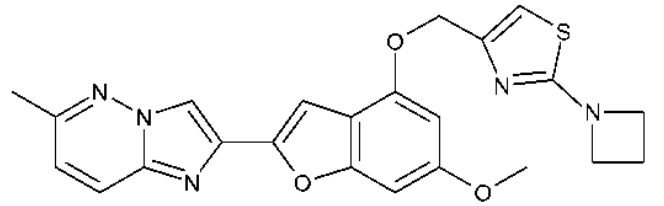


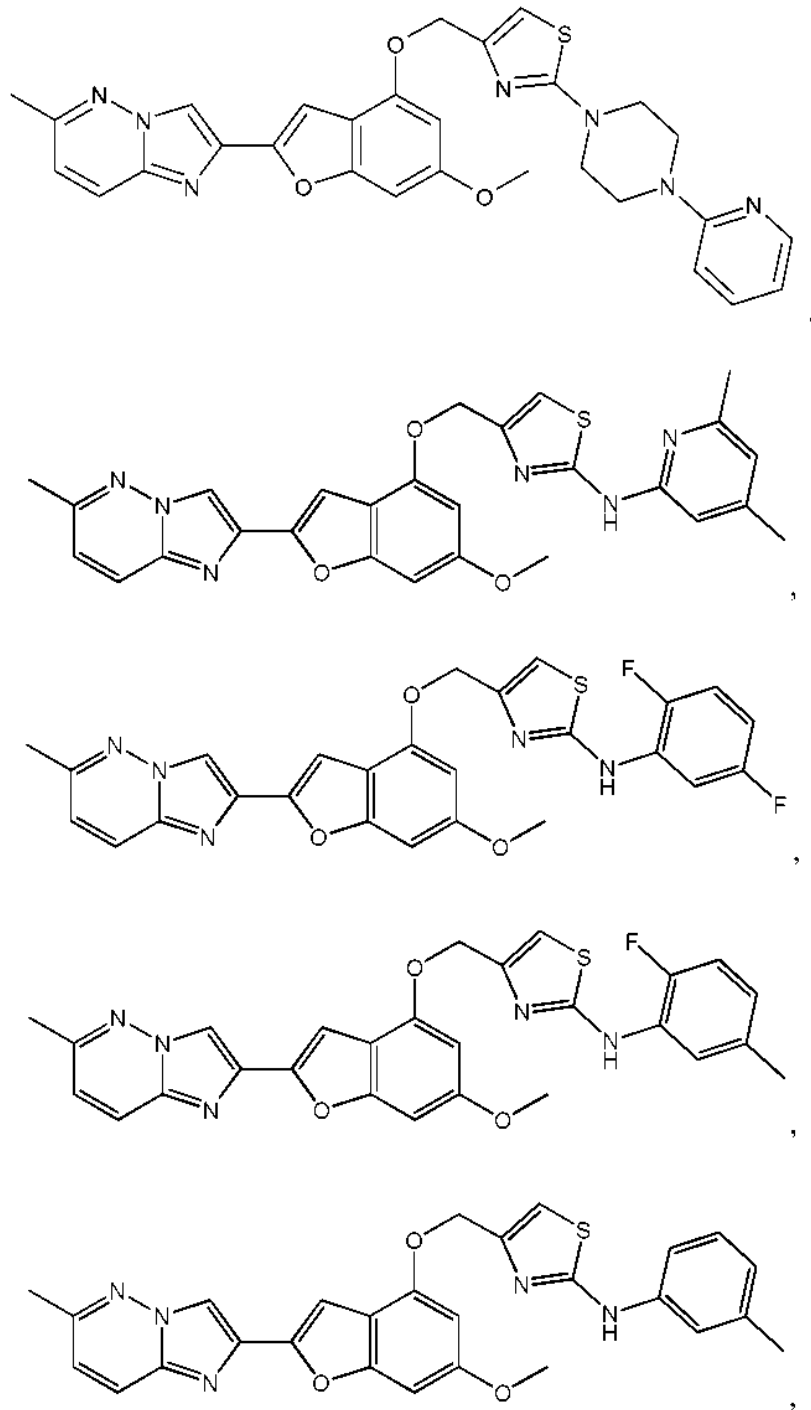


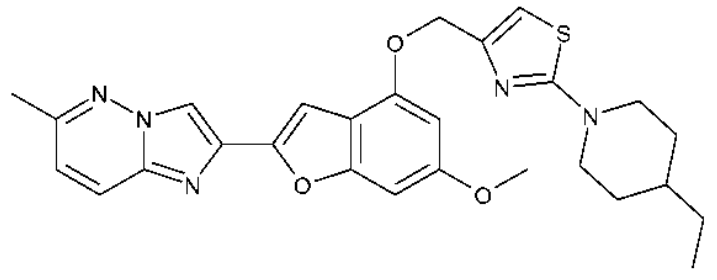
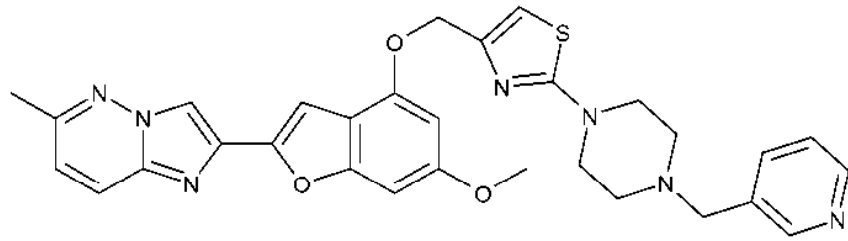
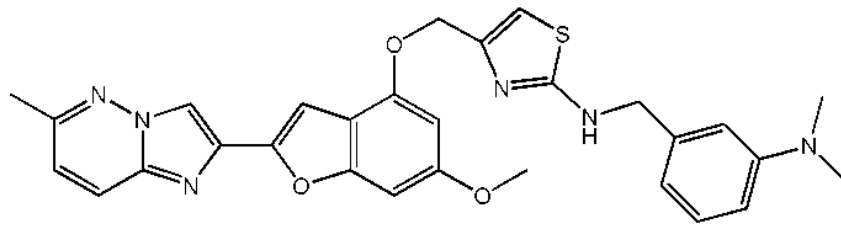
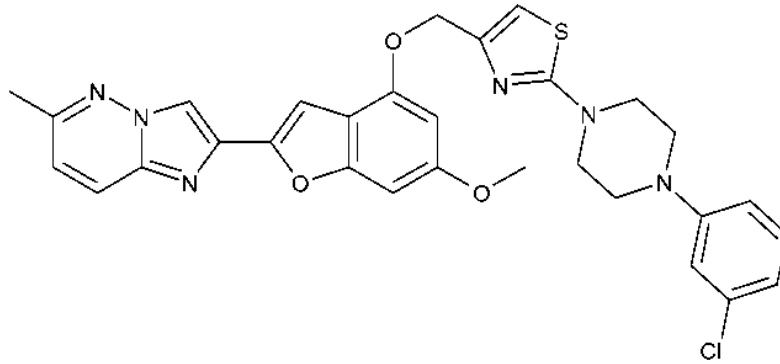


Quiral

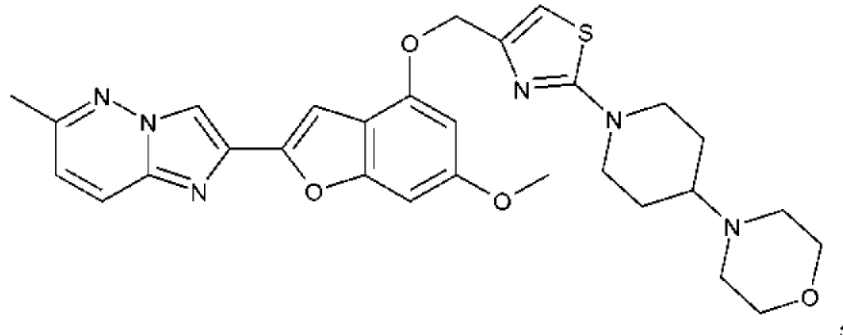
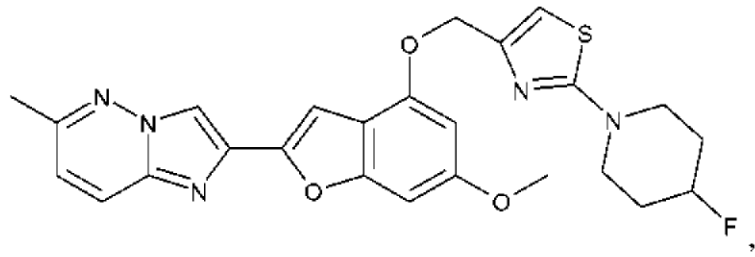




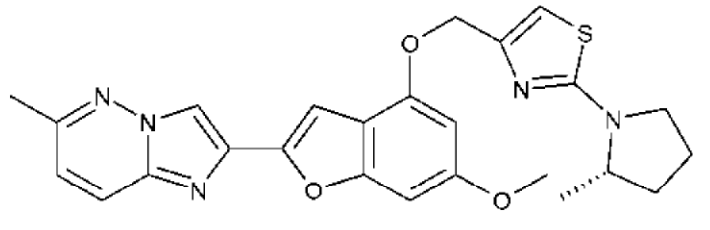




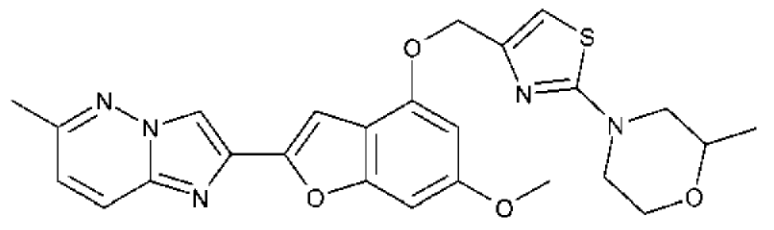
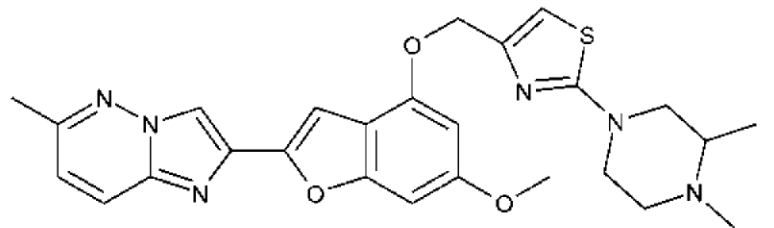
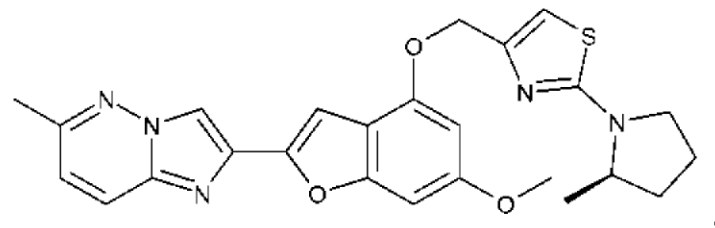


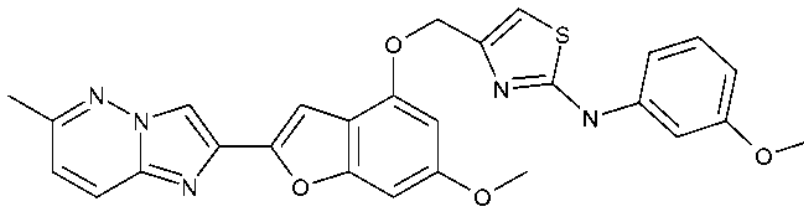
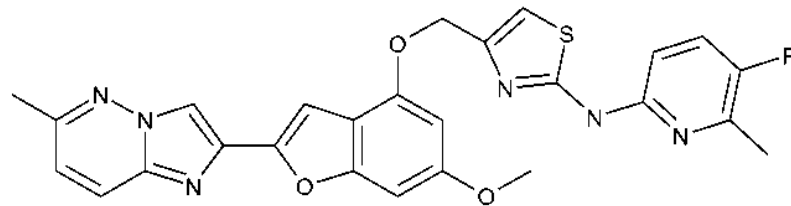
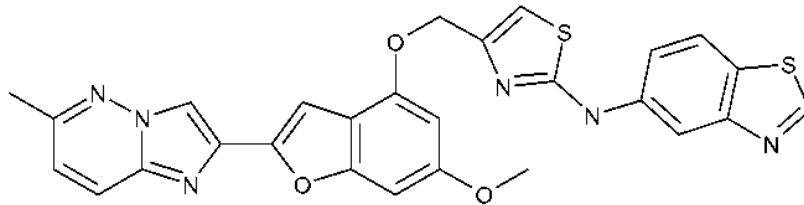
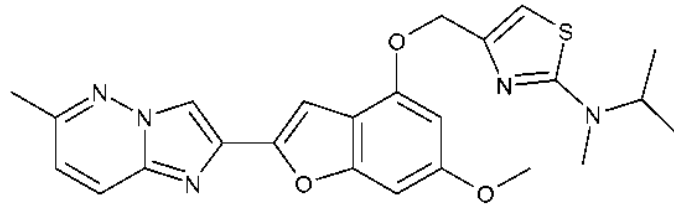
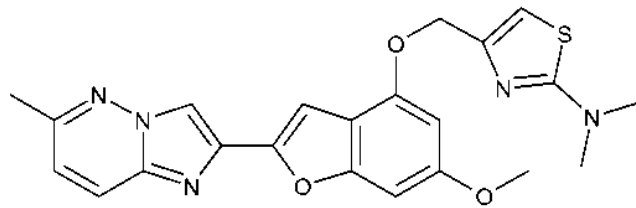
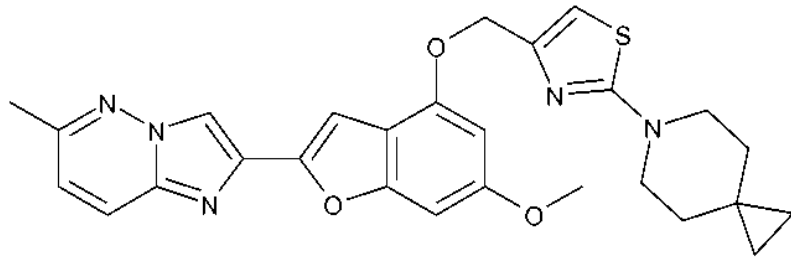


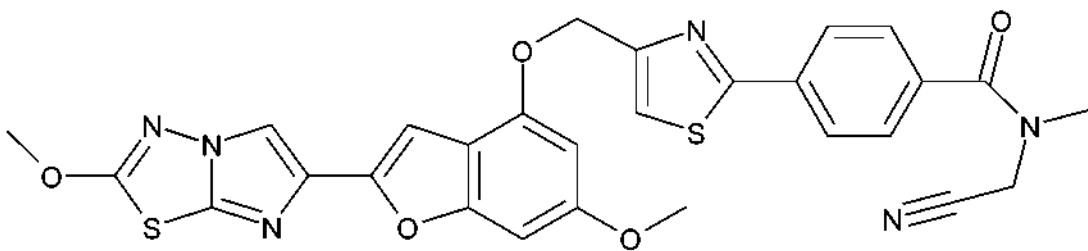
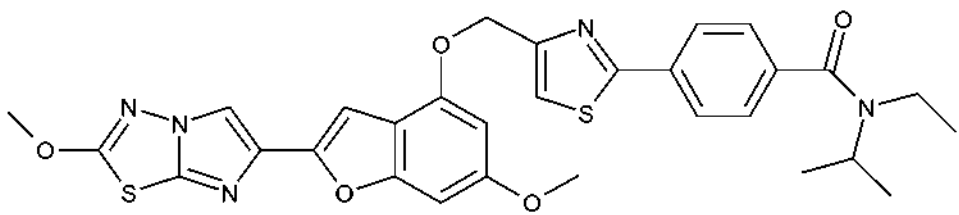
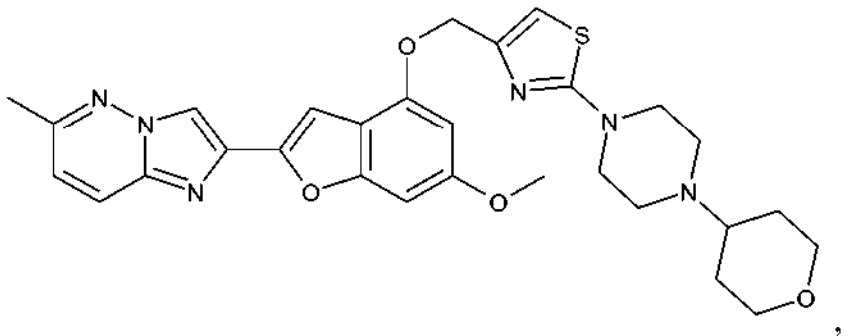
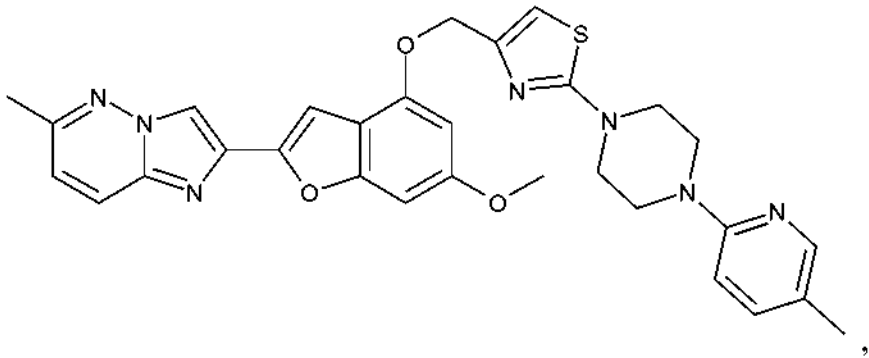
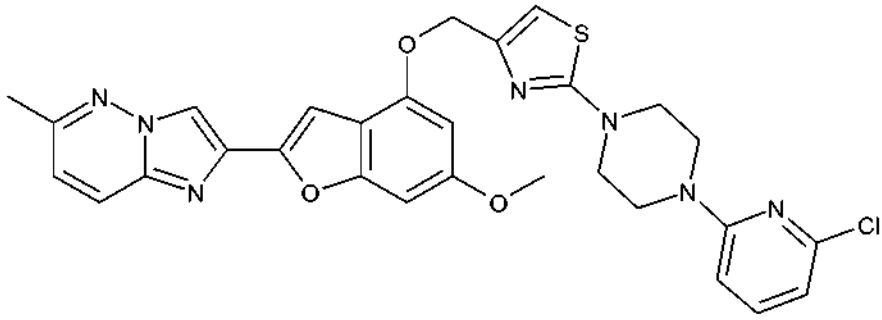
Quiral

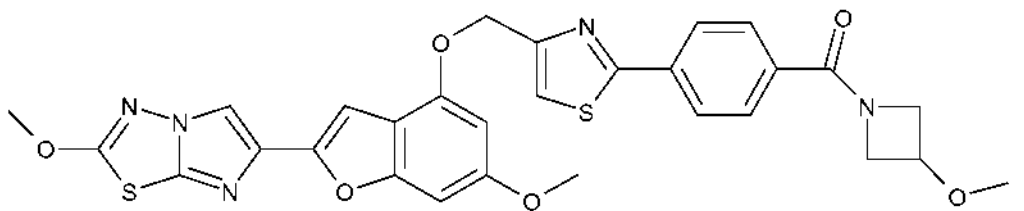
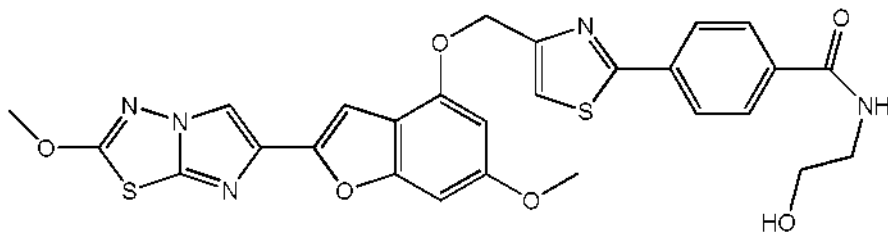
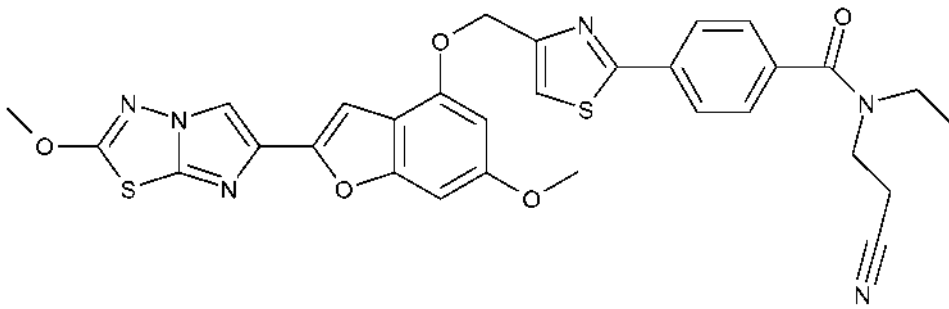
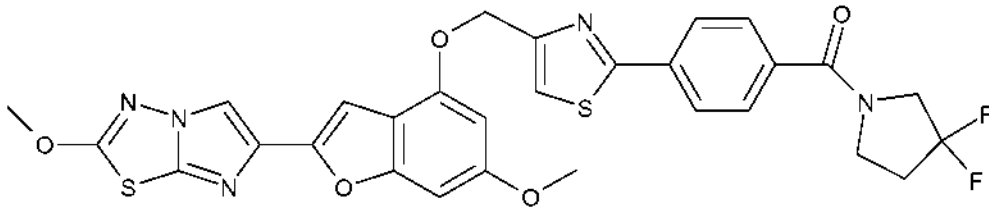
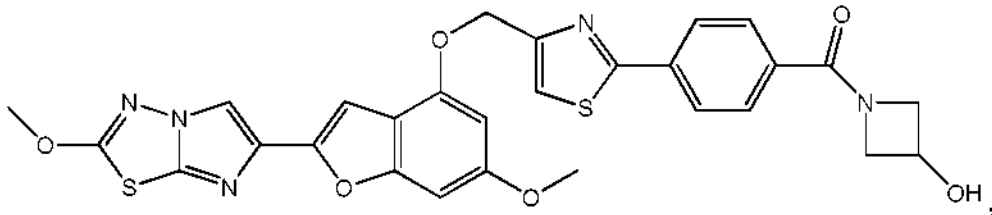
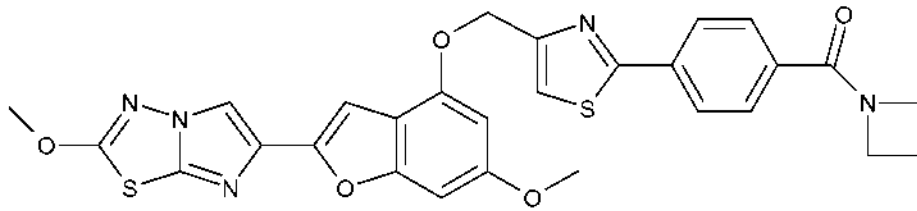


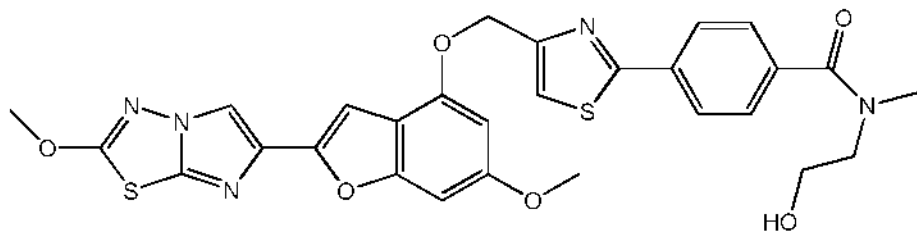
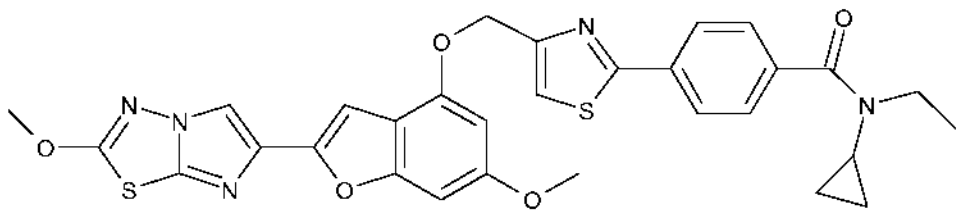
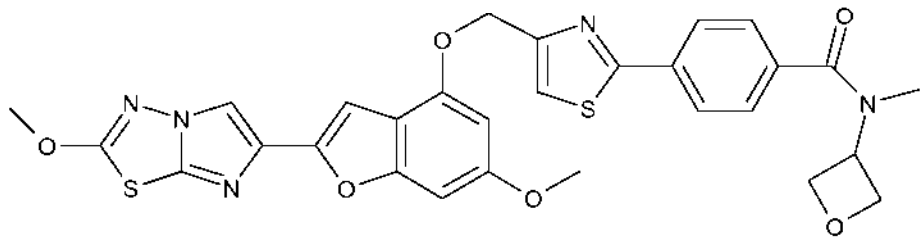
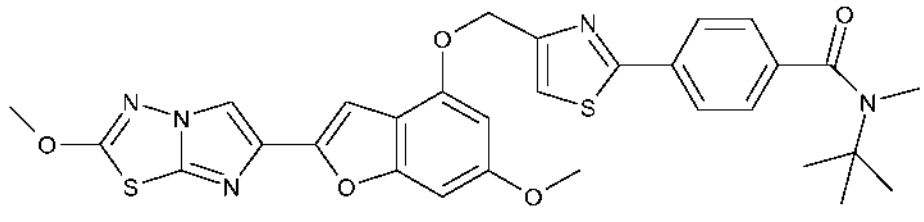
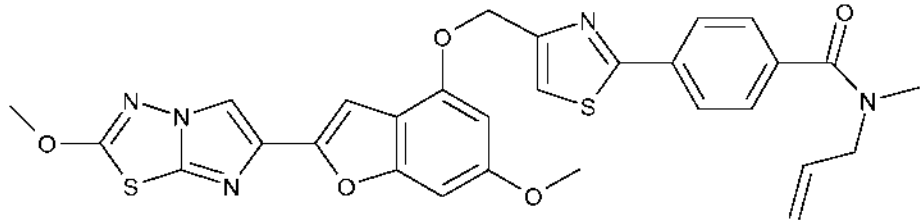
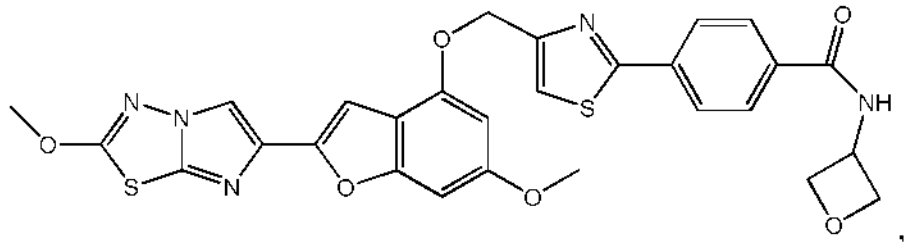
Quiral

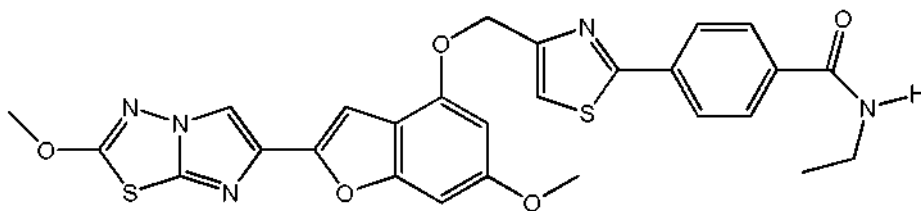
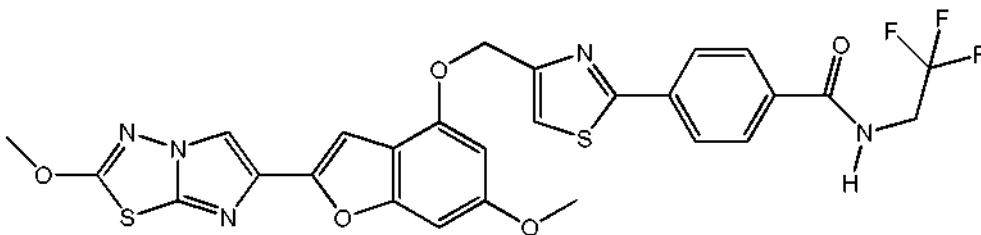
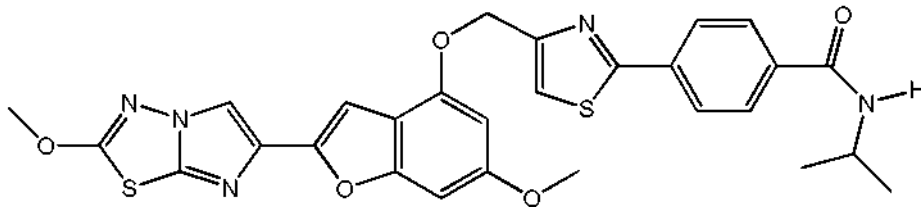
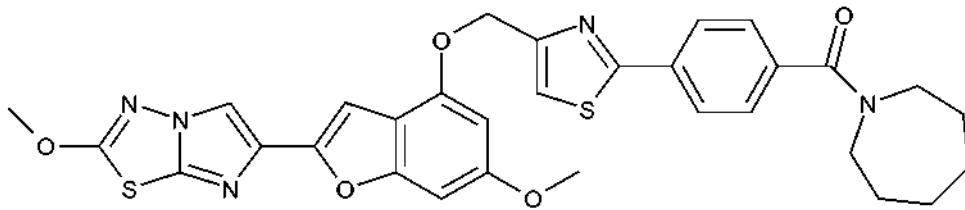
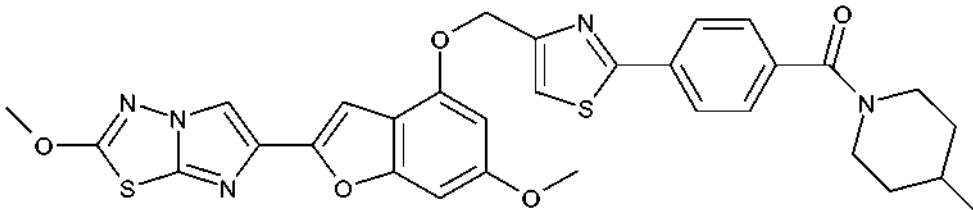
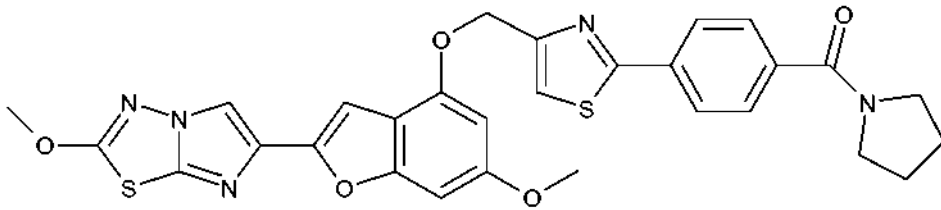


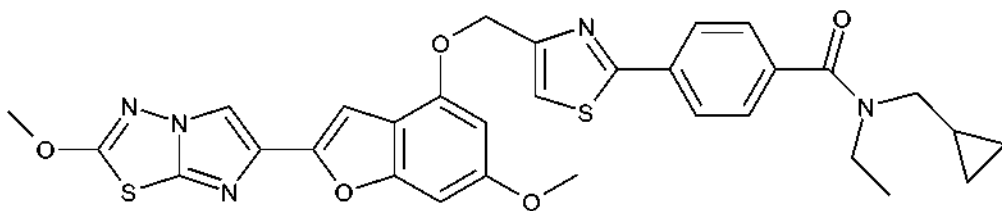
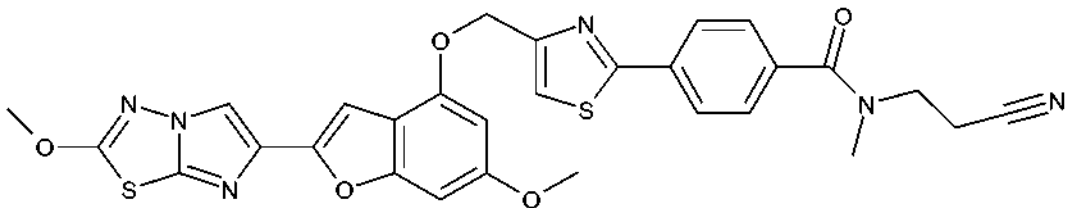
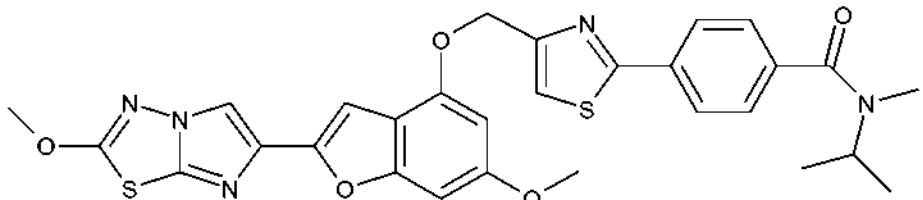
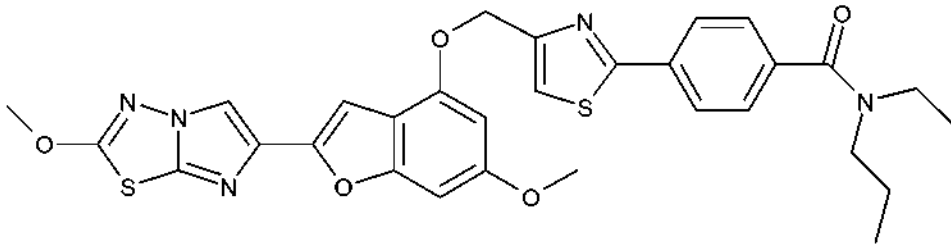
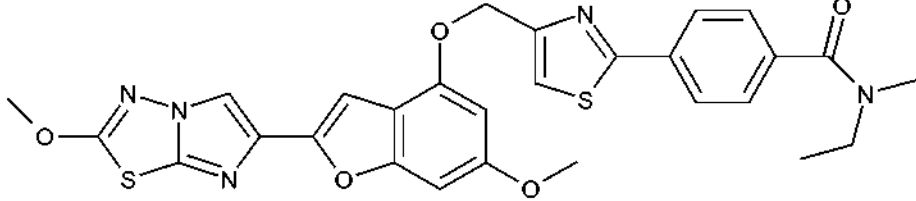
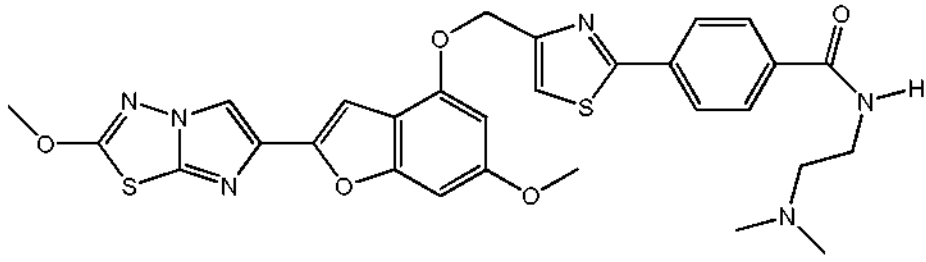


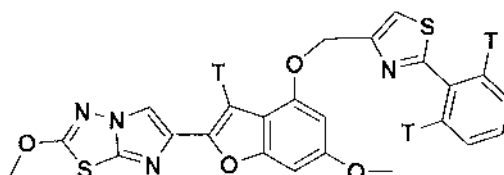
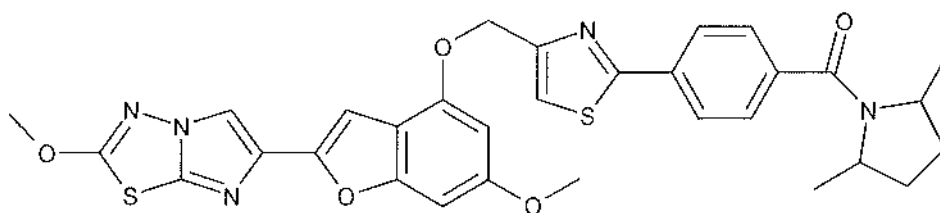
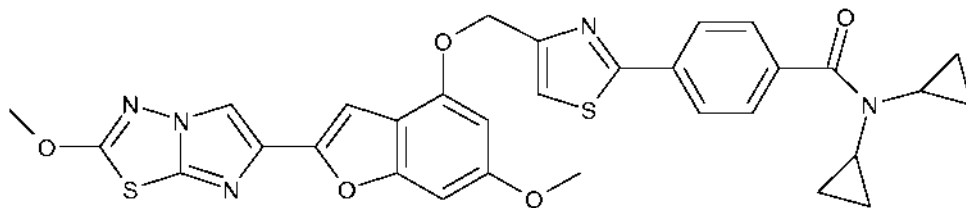
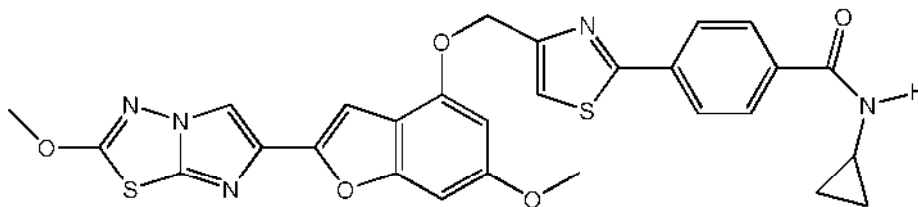
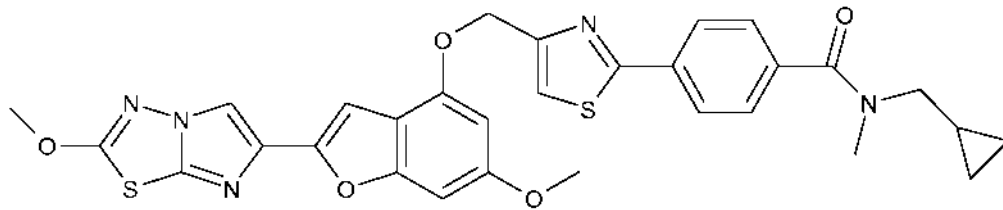
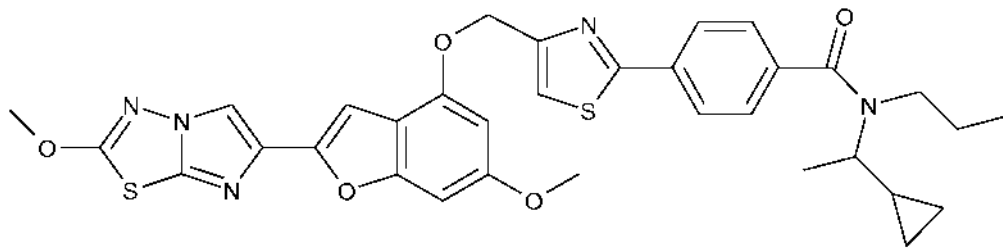












13. El compuesto como se define en la Reivindicación 1 en donde:

- 5 Y es S o -CH=CH-;  
R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en:

CH<sub>3</sub>,  
SCH<sub>3</sub>,

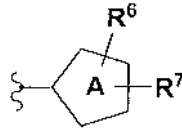


OCH<sub>3</sub>,  
 CH(CH<sub>3</sub>) F,  
 C(CH<sub>3</sub>) F<sub>2</sub>, y  
 CF<sub>3</sub>;

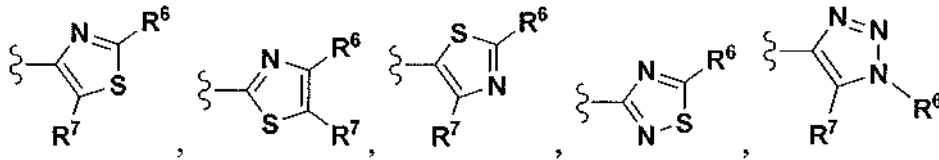
5

X<sup>1</sup> es CH o N;  
 X<sup>2</sup> y X<sup>4</sup> son cada uno CH; y  
 X<sup>3</sup> es CR<sup>3</sup> en donde R<sup>3</sup> es OCH<sub>3</sub>, F o Cl;  
 el anillo de heteroarilo de 5 miembros

10

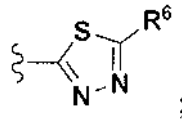


se selecciona entre el grupo que consiste en



15

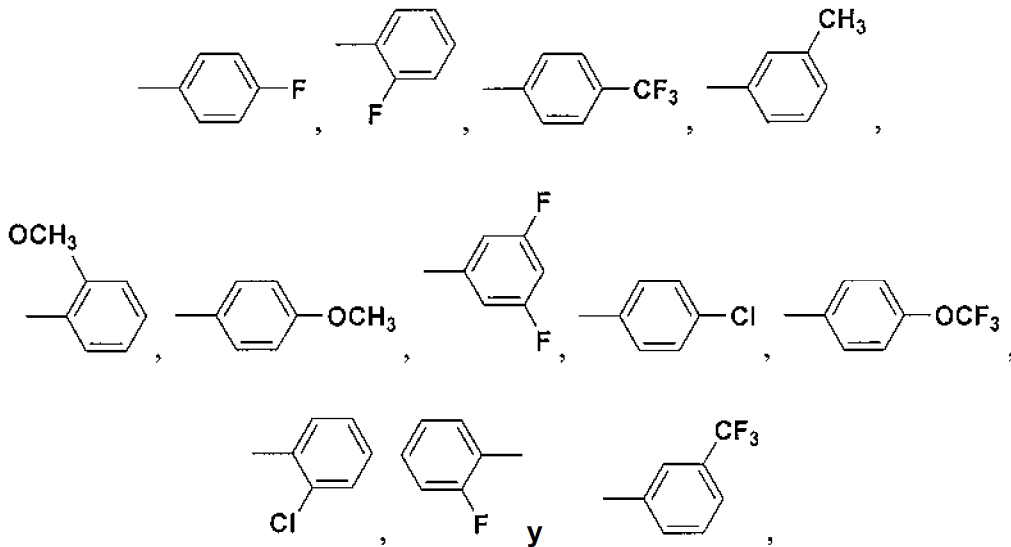
Y



20

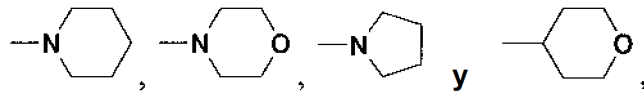
R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en:

a) fenilo o fenilo sustituido, que se seleccionan entre el grupo que consiste en

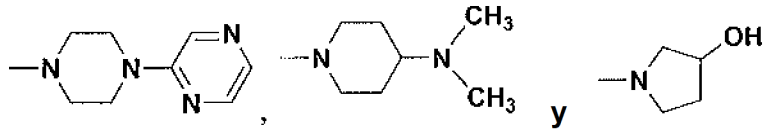


25

b) heterocicilo, que se selecciona entre el grupo que consiste en

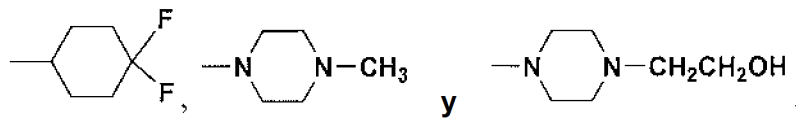


c) heterocicilo sustituido, que se selecciona entre el grupo que consiste en



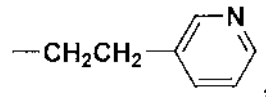
5

d) cicloalquilo, que se selecciona entre el grupo que consiste en



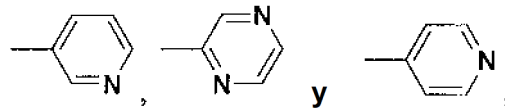
10

e) heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que es



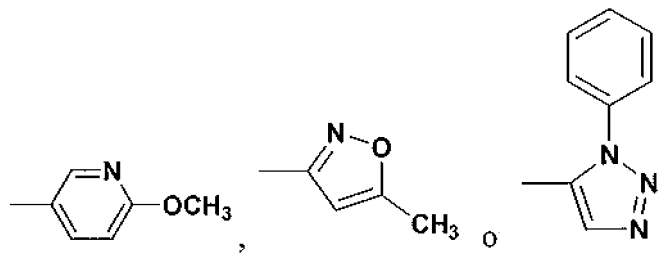
15

f) heteroarilo, que se selecciona entre el grupo que consiste en



20

g) heteroarilo sustituido, que se selecciona entre el grupo que consiste en



25

h) haloalquilo, que es -CF<sub>3</sub>,

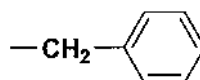
i) halo, que es Br,

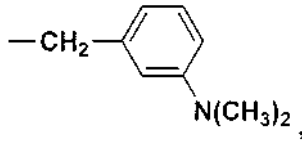
j) alcoxialcoxialquilo, que es -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>,

k) alquilo que se selecciona entre -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o CH<sub>3</sub>,

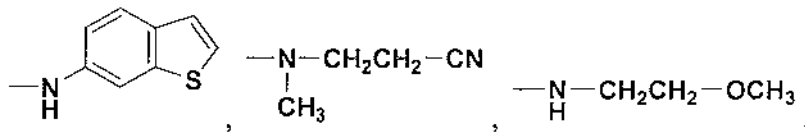
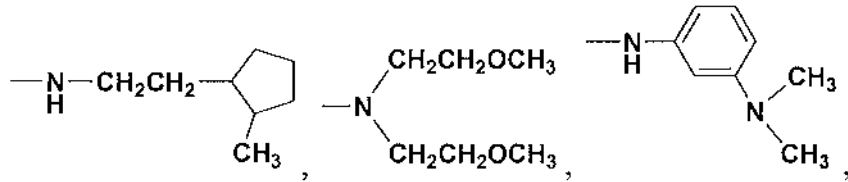
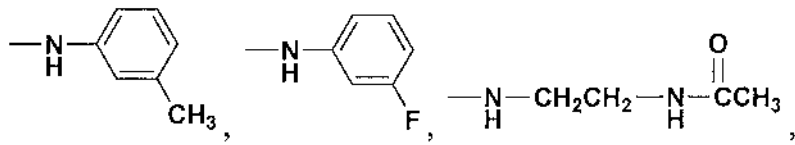
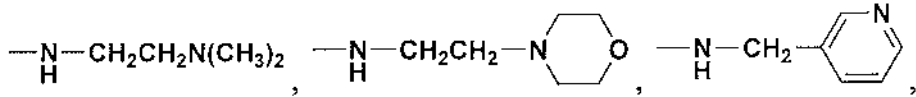
l) aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que se selecciona entre

30



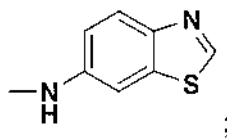


m) H,  
n) -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, que se selecciona entre el grupo que consiste en



5

y

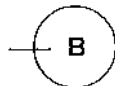


10

y

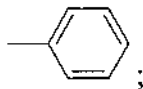
R<sup>7</sup> se selecciona entre H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

15 14. El compuesto como se define en la Reivindicación 1 en donde:

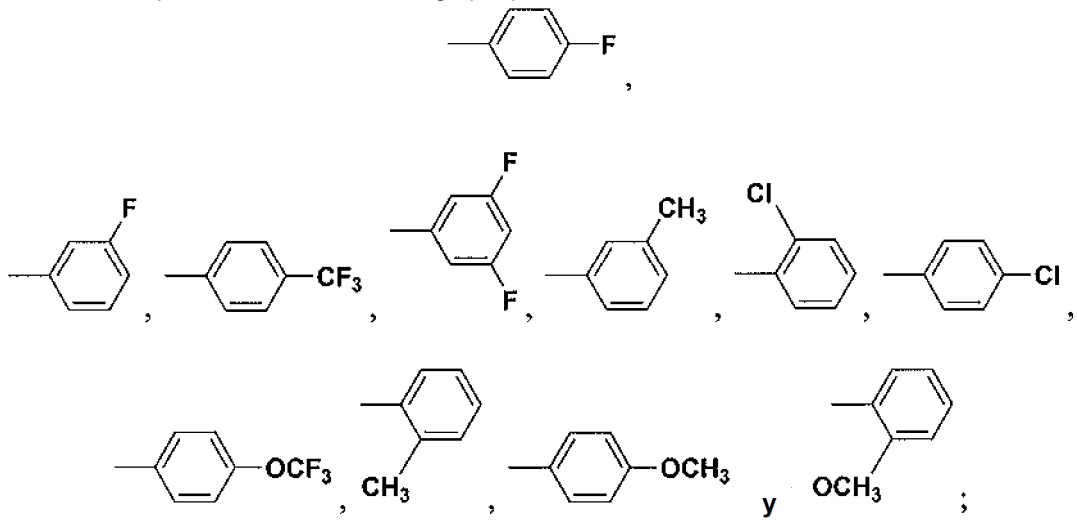


20

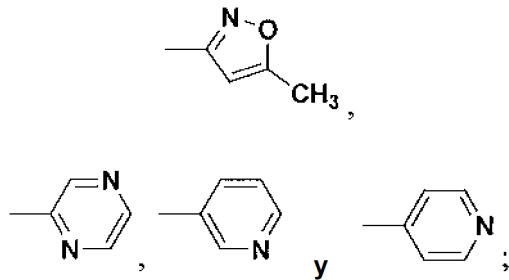
se selecciona entre el grupo que consiste en



fenilo sustituido, que se selecciona entre el grupo que consiste en

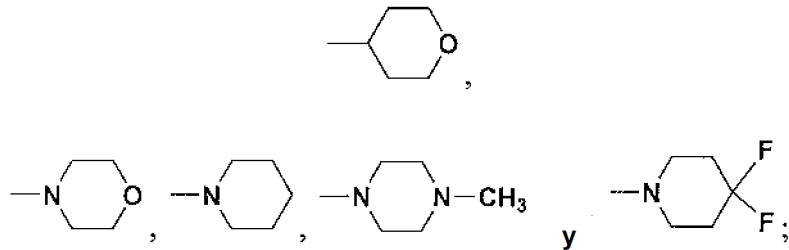


heteroarilo, que se selecciona entre el grupo que consiste en



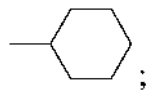
5

heterociclilo, que se selecciona entre el grupo que consiste en



10

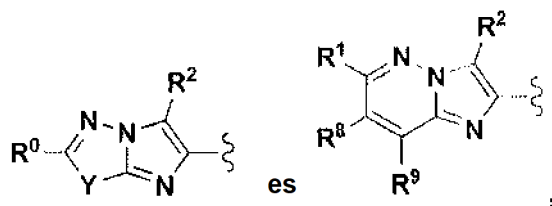
y cicloalquilo, que es



15

y  $R^7$  se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

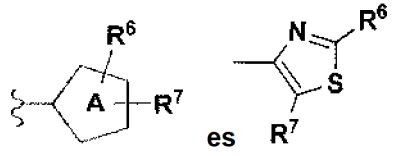
15. El compuesto como se define en la Reivindicación 1 en donde:



20

en donde

- 5  
 R<sup>1</sup> es CH<sub>3</sub>;  
 X<sup>1</sup> es CH;  
 R<sup>2</sup> es H;  
 R<sup>3</sup> es OCH<sub>3</sub>;

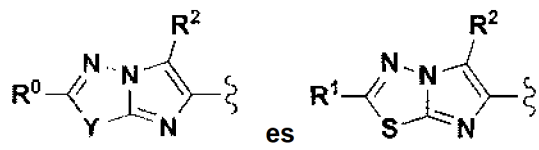


10 R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 15 a) fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cloro, -CF<sub>3</sub>, ciano, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y (C=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;  
 b) piridinilo o pirimidinilo sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -CH<sub>3</sub> y -OCH<sub>3</sub>; y  
 c) piperidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, OH, -CH<sub>3</sub> y -NH<sub>2</sub>;

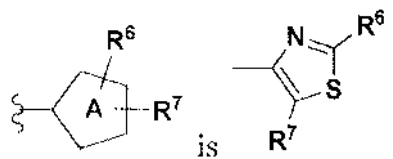
20 R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H y -CH<sub>3</sub>; y  
 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno H.

16. El compuesto como se define en la Reivindicación 1 en donde:



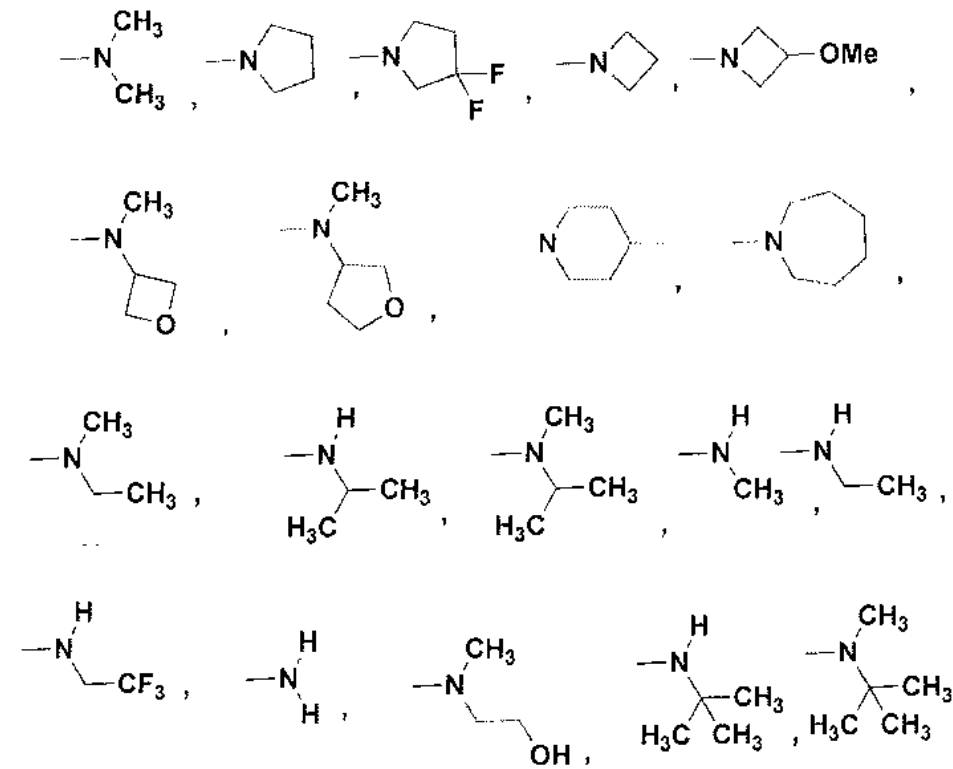
25 en donde

- 30 R<sup>1</sup> es OCH<sub>3</sub>, -CHFCH<sub>3</sub> o -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>2</sup> es H;  
 X<sup>1</sup> es CH;  
 R<sup>3</sup> es OCH<sub>3</sub> o flúor;

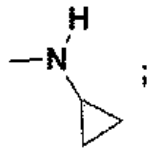


35 R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 40 a) fenilo sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, OH, ciano, -CH<sub>2</sub>CN, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, en donde NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> se selecciona entre:



o



5

b) piridinilo o pirimidinilo sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -CH<sub>3</sub> y -OCH<sub>3</sub>;

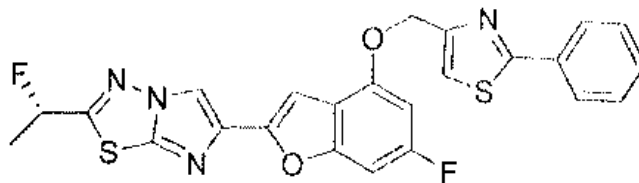
c) tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o piperazina sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, OH, -CH<sub>3</sub> y -NH<sub>2</sub>; y

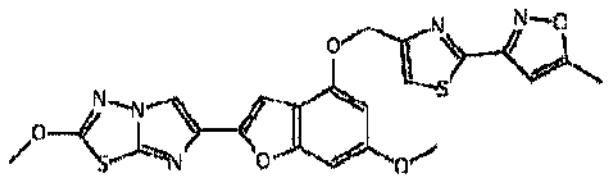
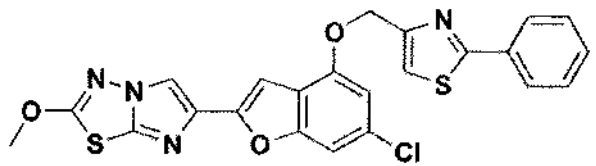
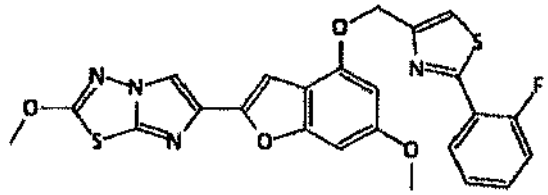
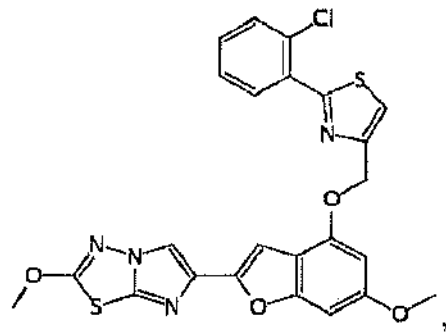
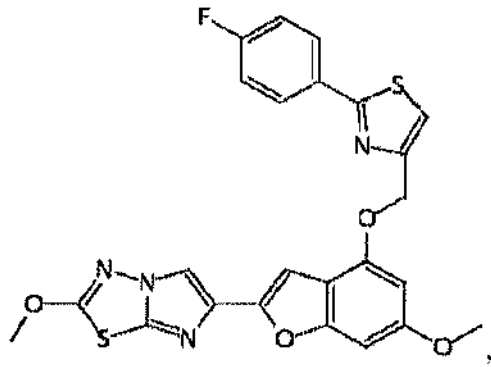
d) ciclohexilo sustituidos con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, OH y NH<sub>2</sub>; y

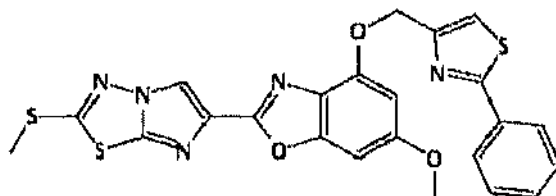
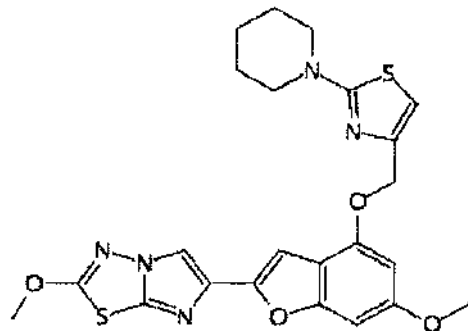
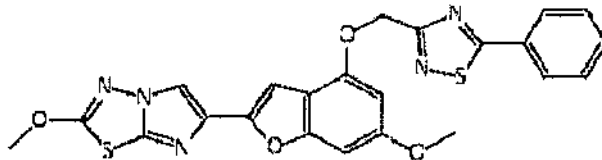
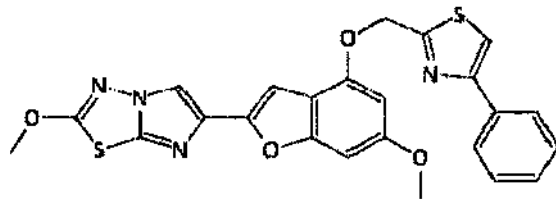
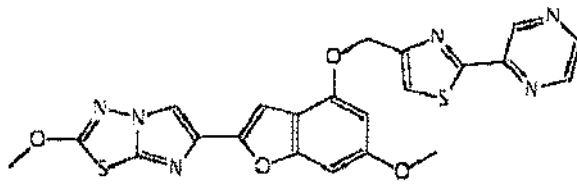
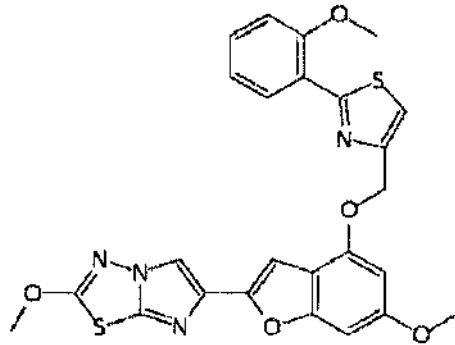
15

R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H y -CH<sub>3</sub>.

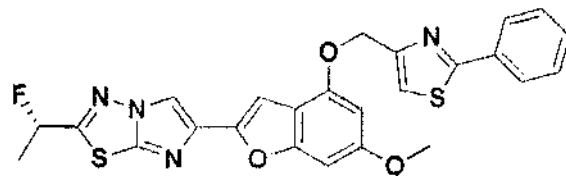
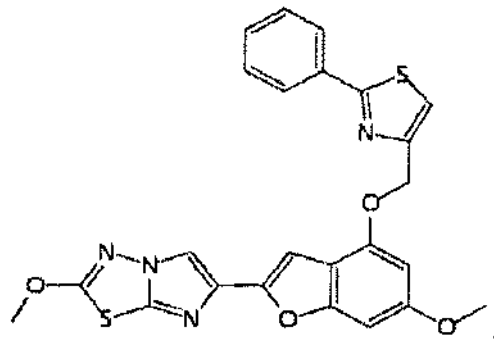
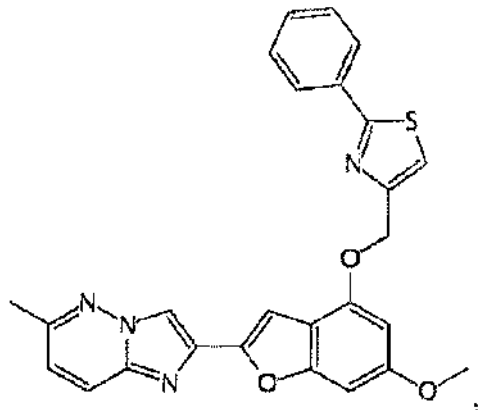
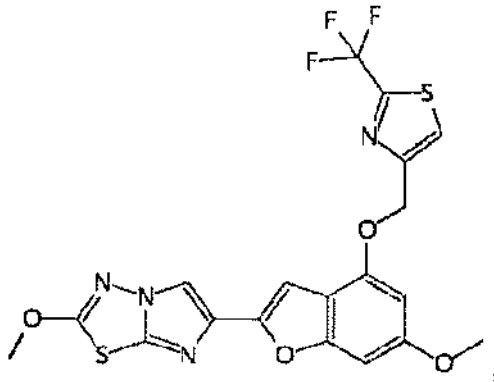
17. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre

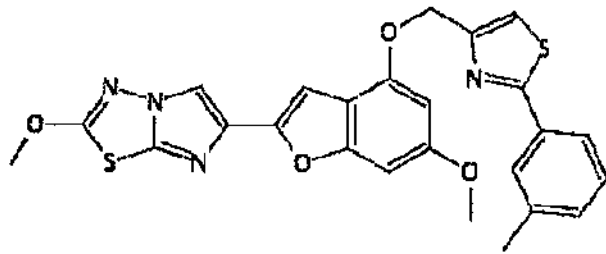
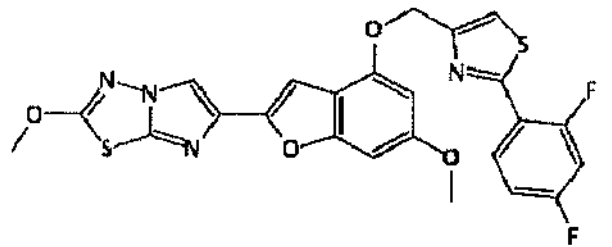
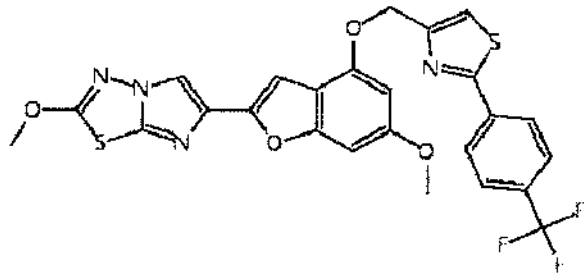
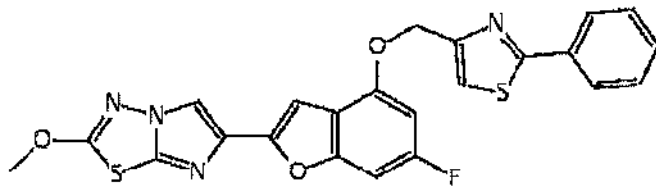
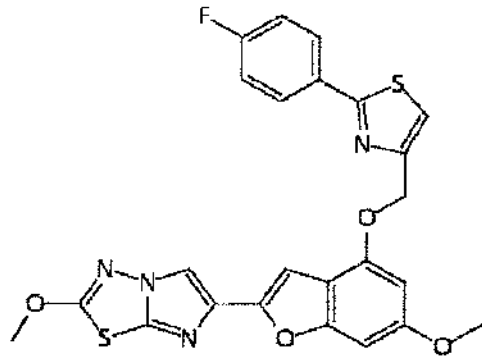


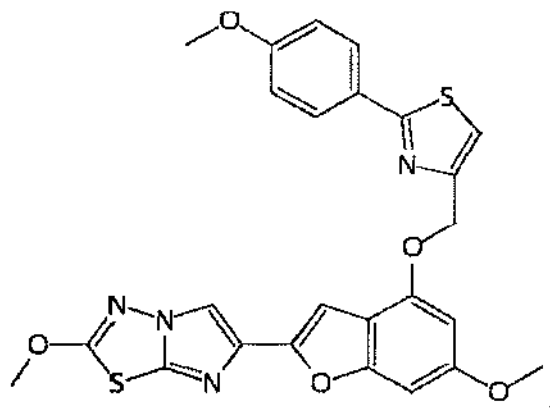
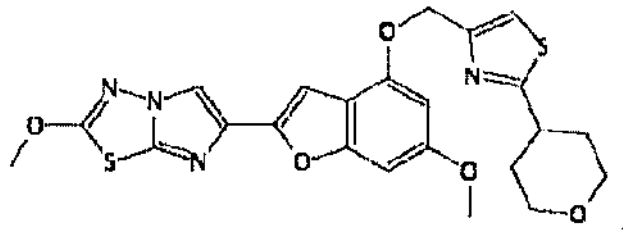
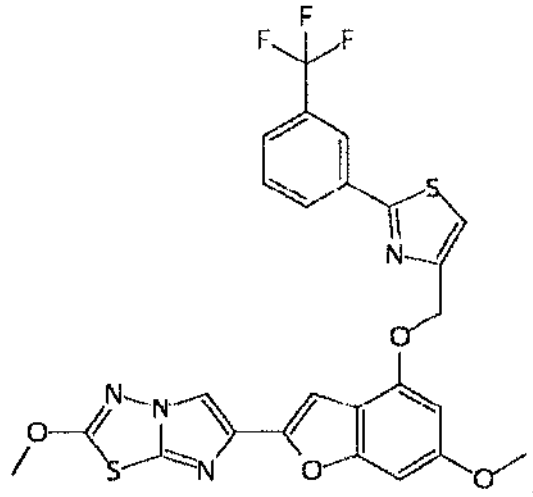
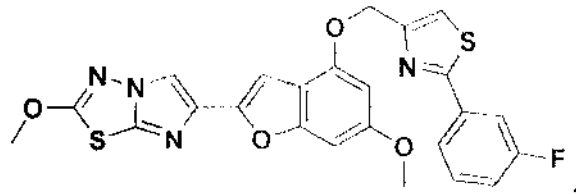


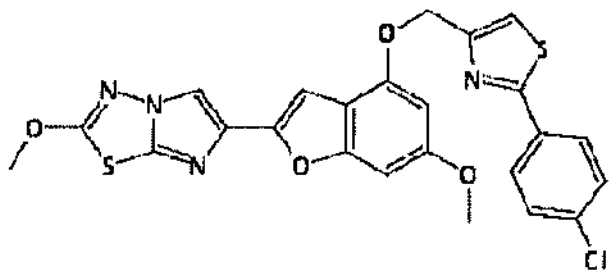
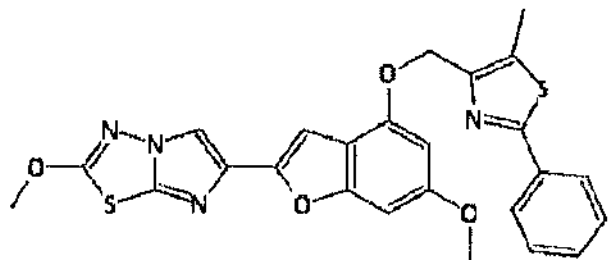
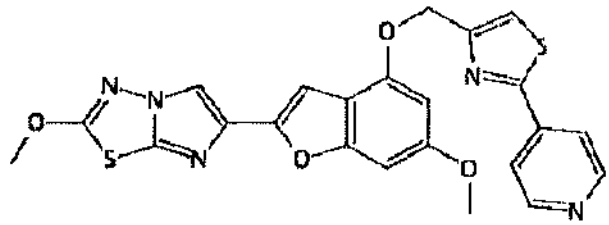
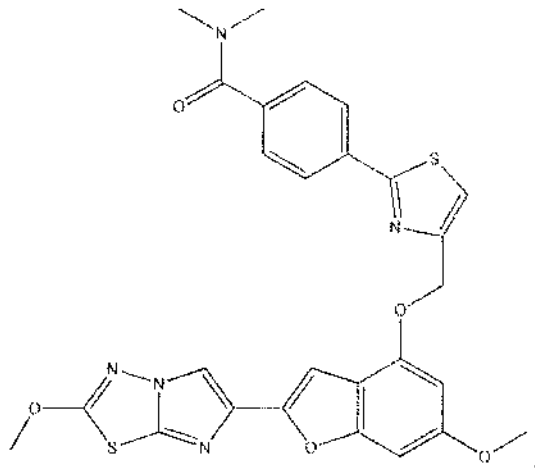


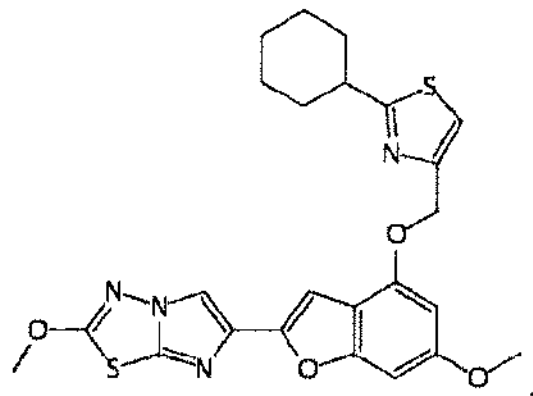
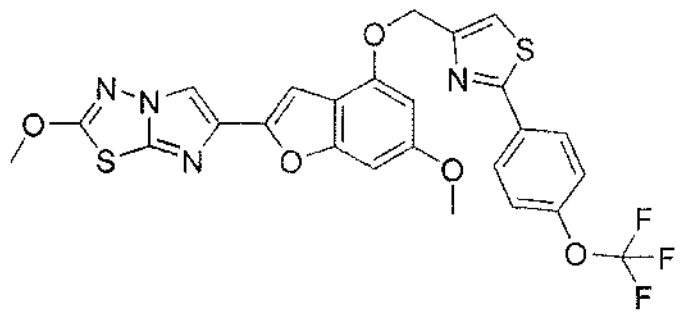
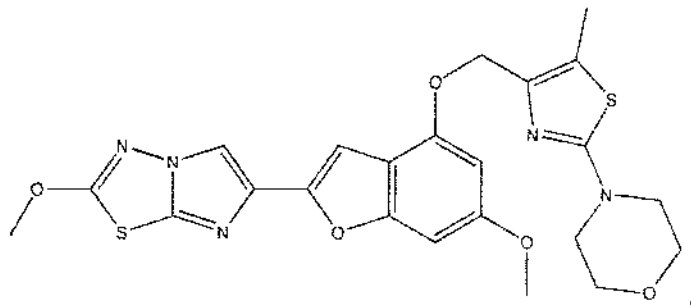
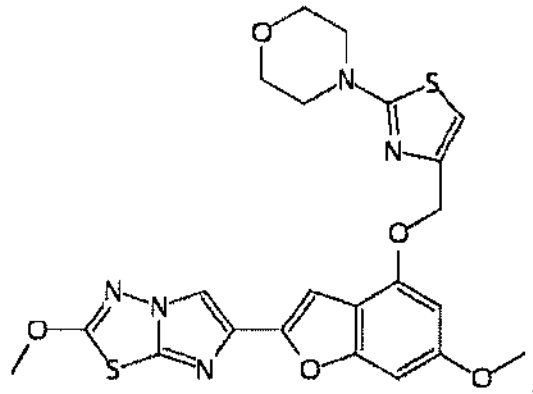


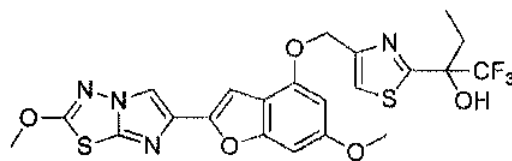
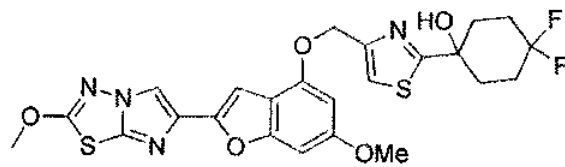
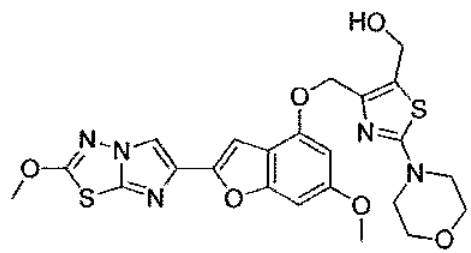
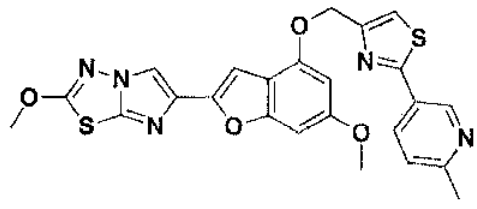
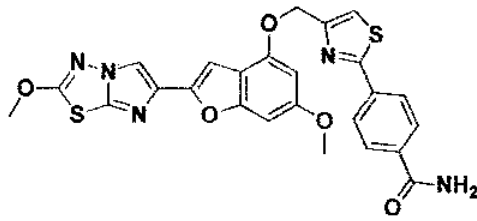
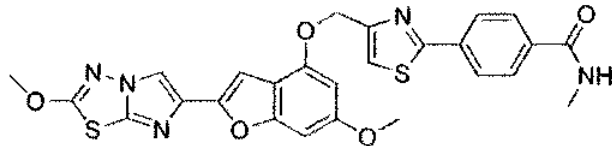
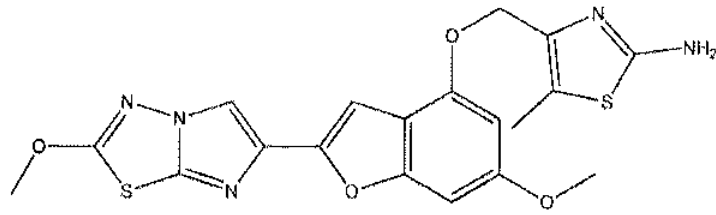


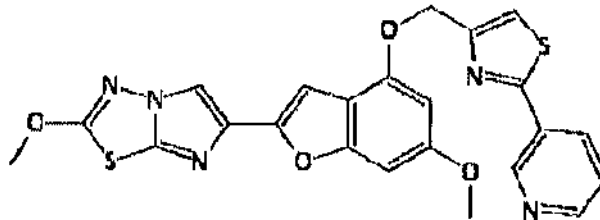
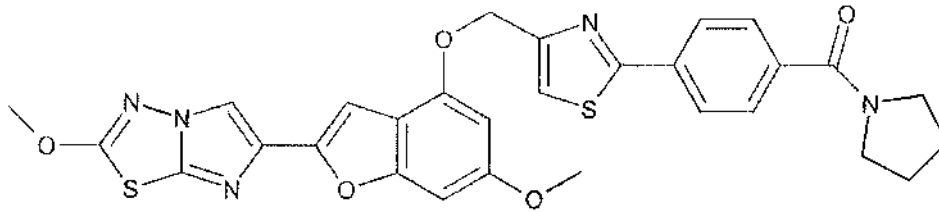
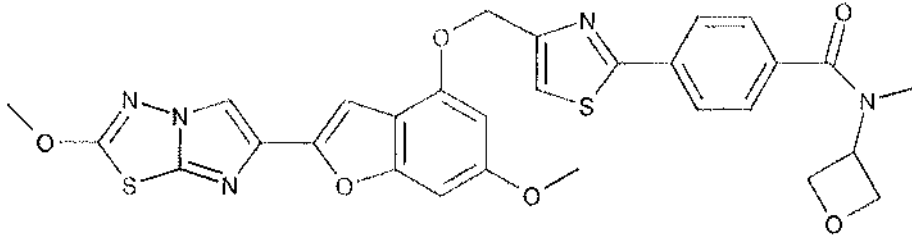
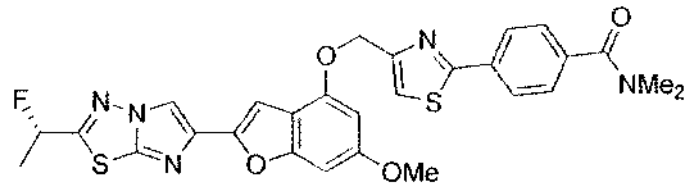




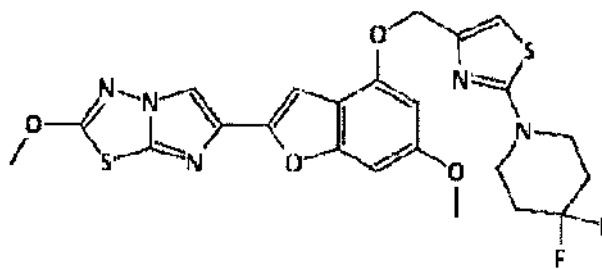








y

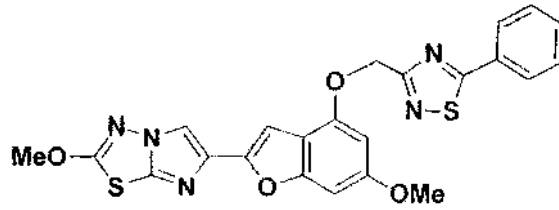


5

o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

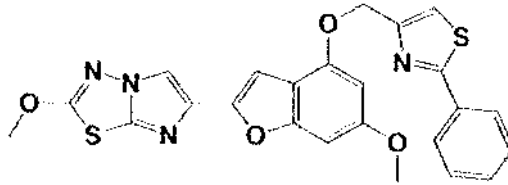
18. Un compuesto de la Reivindicación 17 de la Fórmula

10



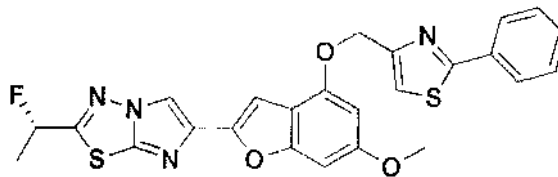
o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 19. Un compuesto de la Reivindicación 17 de la Fórmula:



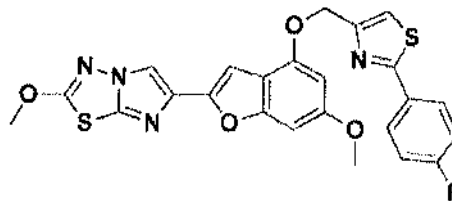
o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 20. Un compuesto de la Reivindicación 17 de la Fórmula:



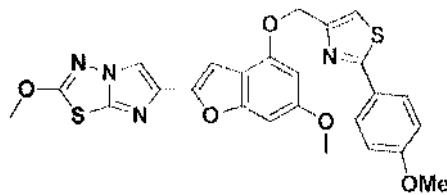
15 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Un compuesto de la Reivindicación 17 de la Fórmula:



20 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

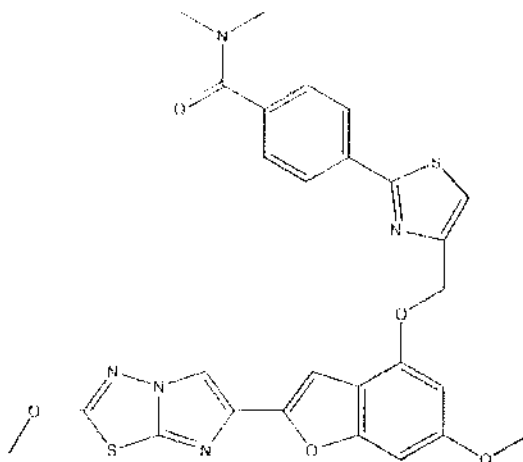
22. Un compuesto de la Reivindicación 17 de la Fórmula:



25 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

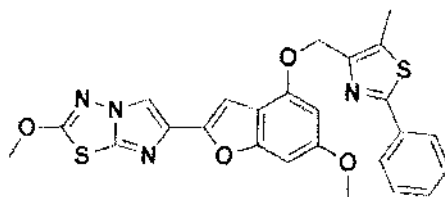


23. Un compuesto de la Reivindicación 17 de la Fórmula:



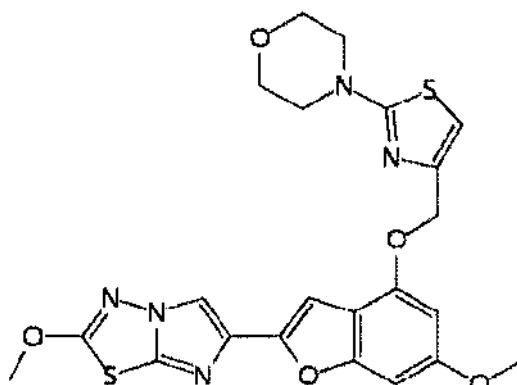
5 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. Un compuesto de la reivindicación 17 que tiene la fórmula



10 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

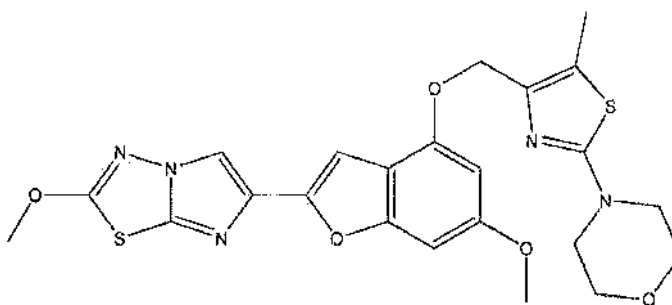
25. Un compuesto de la Reivindicación 17 de la Fórmula:



15 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

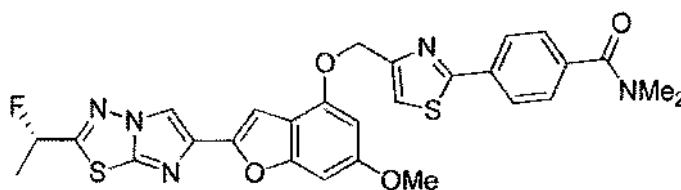
26. Un compuesto de la Reivindicación 17 de la Fórmula

20



o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

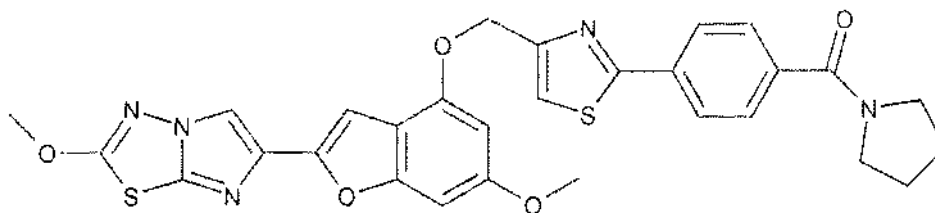
5 27. Un compuesto de la Reivindicación 17 de la Fórmula:



o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

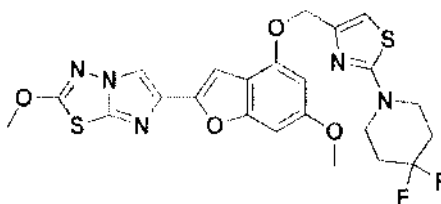
10

28. Un compuesto de la Reivindicación 17 de la Fórmula:



15 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

29. Un compuesto de la Reivindicación 17 de la Fórmula:



20

o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

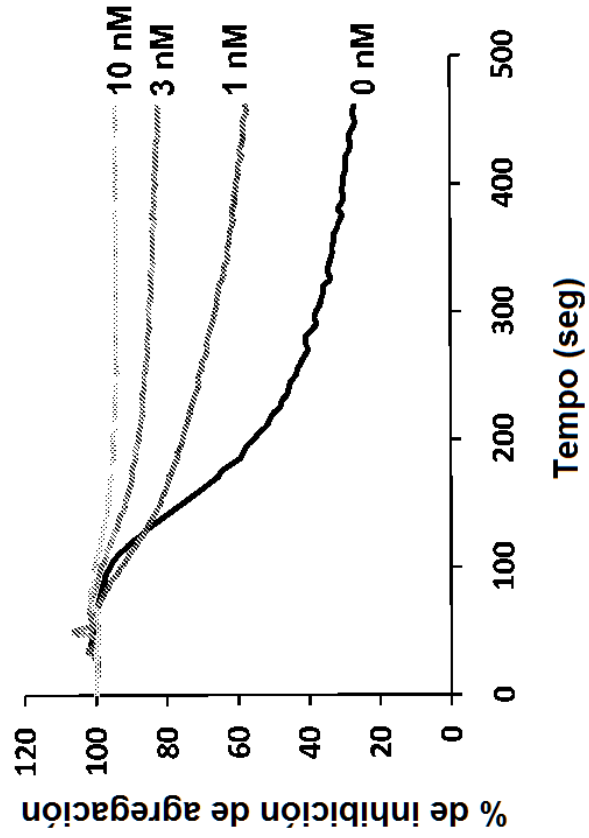
30. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 29, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, solos o en combinación con otro agente terapéutico.

25

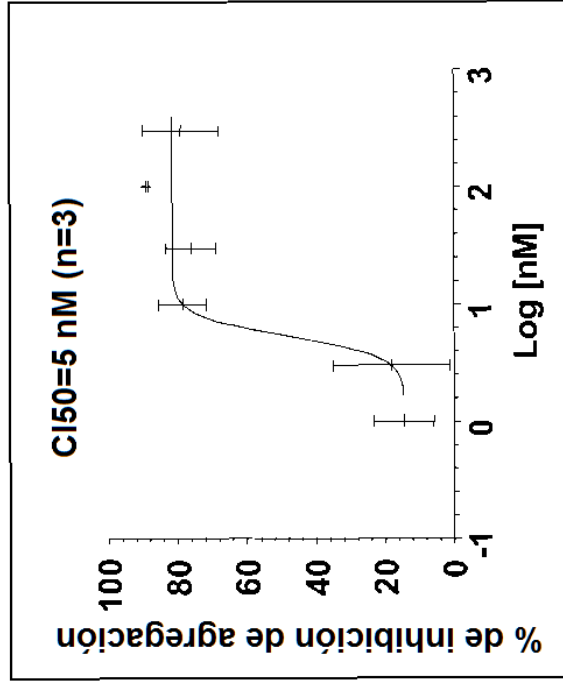
31. Un compuesto como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 29, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, para uso en terapia, preferentemente para uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico o la profilaxis primaria o secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre el grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica.

30

**Fig. 1A. Inhibición de la agregación plaquetaria lavada humana por el ejemplo 3 inducida por alfa-trombina 1,5 nM**



**Fig 1B. Inhibición de la agregación plaquetaria por el ejemplo 3 Curva Dosis-Respuesta**



**Fig. 1C Eficacia antitrombótica del ejemplo 3 en un modelo de trombosis de la arteria carótida inducido por lesión eléctrica de mono cinomolgo**

