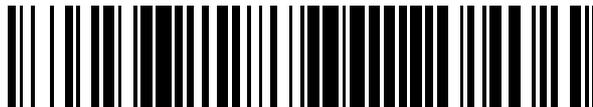


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 707 997**

51 Int. Cl.:

C07D 277/62 (2006.01)
C07D 277/64 (2006.01)
C07D 277/82 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 491/06 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2012 E 16196723 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018 EP 3181555**

54 Título: **Compuestos de benzotiazol y su uso farmacéutico**

30 Prioridad:

21.04.2011 US 201161477922 P

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

08.04.2019

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**MITCHELL, MICHAEL L.;
ROETHLE, PAUL A.;
XU, LIANHONG;
YANG, HONG;
MCFADDEN, RYAN y
BABA OGLU, KERIM**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 707 997 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de benzotiazol y su uso farmacéutico

5 Antecedentes de la invención

10 El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y enfermedades relacionadas son un importante problema de salud pública en todo el mundo. El virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (HIV-1) codifica tres enzimas que son necesarias para la replicación viral: transcriptasa inversa, proteasa e integrasa. Aunque los fármacos dirigidos a la transcriptasa inversa y la proteasa están en amplio uso y han demostrado eficacia, particularmente cuando se empleen en combinación, la toxicidad y el desarrollo de cepas resistentes han limitado su utilidad (Palella et al., J. Med. (1998) 338:853-860; Richman, D.D. Nature (2001) 410:995-1101). Por consiguiente, hay una necesidad de nuevos agentes que inhiban la replicación del VIH. También hay una necesidad de agentes que estén dirigidos contra sitios alternativos en el ciclo de vida viral, incluyendo agentes que dirigidos a la interacción del Factor de Crecimiento Derivado Epitelial de Lente (LEDGF/p75) y la integrasa del VIH-1.

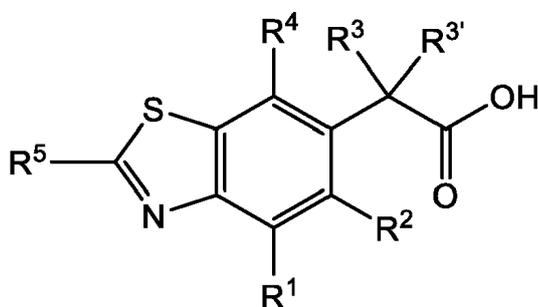
La WO 2005/120508 A1 divulga una serie de compuestos de benzotiazol que inhiben la entrada del VIH y son útiles para tratar la infección por VIH y el SIDA.

20 La WO 2007/147884 A1 divulga compuestos y derivados de 2-(amino-sustituido)-benzotiazol sulfonamida, su uso como inhibidores de la proteasa, en particular como inhibidores de la proteasa del VIH de amplio espectro, los procesos para su preparación, así como composiciones farmacéuticas y kits de diagnóstico que los comprenden.

25 La WO 2004/014371 A1 divulga el uso de 2-amino-benzotiazoles en la fabricación de un medicamento útil para inhibir la proteasa del VIH mutante en un mamífero infectado con dicha proteasa del VIH mutante.

Sumario de la invención

30 La presente invención proporciona compuestos y compuestos para su uso en métodos para el tratamiento de una infección por VIH. Por consiguiente, la invención proporciona un compuesto de la invención que es un compuesto de Fórmula la:



45 en el que:

R¹ es H o halo;

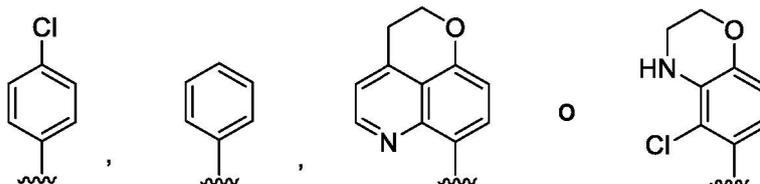
R² es halo, H o (C₁-C₆)alquilo;

50 R³ es (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenilo o -O(C₁-C₆) alquilo, en donde cualquier (C₁-C₆)alquilo o (C₂-C₆)alquenilo de R³ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -O(C₁-C₆)alquilo, halo, oxo y -CN;

R^{3'} es H;

R⁴ es:

55



60

R⁵ se selecciona de:

65 a) H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₃-C₇)carbociclo, heterociclo, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)-O-R¹¹ y -O-R¹¹,

en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^{11} y en donde cada R^{11} se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenoilo, (C₂-C₆)alquinilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₃-C₇)carbociclo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde el arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z^{11} ;

b) -N(R⁹)R¹⁰ y -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, en donde cada R⁹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo y (C₃-C₇)cicloalquilo, y cada R¹⁰ se selecciona independientemente de R¹¹, -(C₁-C₆)alquilo-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹; en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenoilo, (C₂-C₆)alquinilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo;

c) -(C₂-C₆)alquinilo-(C₃-C₇)carbociclo; en donde el -(C₂-C₆)alquinilo-(C₃-C₇)carbociclo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z^1 ; y

d) -NR_eR_f y -C(O)NR_eR_f;

en donde cada Z^{11} se selecciona independientemente de Z^{10} , -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁-C₄)alquilo, -C(=O)-N((C₁-C₄)alquilo)₂, -C(=O)-arilo, -C(=O)-heterociclo y -C(=O)-heteroarilo;

cada Z^{10} se selecciona independientemente de

i) halo, oxo, tioxo, (C₂-C₆)alquenoilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo-(C₁-C₆)alquilo, -OH, -O(C₁-C₆)alquilo, -O(C₁-C₆)haloalquilo, -SH, -S(C₁-C₆)alquilo, -SO(C₁-C₆)alquilo, -SO₂(C₁-C₆)alquilo, -NH₂, -NH(C₁-C₆)alquilo y -N(C₁-C₆)alquilo₂;

ii) (C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido con -OH, -O-(C₁-C₆)haloalquilo, o -O-(C₁-C₆)alquilo; y

iii) arilo, heterociclo y heteroarilo, dicho arilo, heterociclo y heteroarilo está opcionalmente sustituidos con halo, (C₁-C₆)alquilo o COOH;

cada R_a es independientemente H, (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenoilo, (C₂-C₆)alquinilo, (C₃-C₇)carbociclo, heterociclo, arilo, arilo(C₁-C₆)alquilo, heteroarilo o heteroarilo(C₁-C₆)alquilo-, en donde cualquier (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenoilo, (C₂-C₆)alquinilo, (C₃-C₇)carbociclo, heterociclo, arilo o heteroarilo de R_a, ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, OH o ciano;

cada R_b es independientemente (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenoilo, (C₂-C₆)alquinilo, (C₃-C₇)carbociclo, heterociclo, arilo, aril(C₁-C₆)alquilo, heteroarilo o heteroarilo(C₁-C₆)alquilo-, en donde cualquier (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenoilo, (C₂-C₆)alquinilo, (C₃-C₇)carbociclo, heterociclo, arilo o heteroarilo de R_b, ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, OH y ciano;

R_c y R_d se seleccionan cada uno independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenoilo, (C₂-C₆)alquinilo, (C₃-C₇)carbociclo, arilo, aril(C₁-C₆)alquilo-, heterociclo, heteroarilo o heteroaril(C₁-C₆)alquilo-, en donde cualquier (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenoilo, (C₂-C₆)alquinilo, (C₃-C₇)carbociclo, heterociclo, arilo o heteroarilo de R_c o R_d, ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, OH o ciano; o R_c y R_d junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo, en donde cualquier heterociclo de R_c y R_d junto con el nitrógeno al que están unidos está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, OH o ciano;

cada R_e se selecciona independientemente de -OR_a, (C₁-C₆)alquilo o (C₃-C₇)carbociclo, en donde el (C₁-C₆)alquilo y el (C₃-C₇)carbociclo están cada uno independientemente sustituidos con uno o más grupos Z^6 y opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z^1 ; (C₂-C₆)haloalquilo, (C₂-C₆)alquenoilo y (C₂-C₆)alquinilo, en donde cualquier (C₂-C₆)haloalquilo, (C₂-C₆)alquenoilo o (C₂-C₆)alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z_1 ; y arilo, heterociclo y heteroarilo en donde el arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno independientemente sustituidos con uno o más grupos Z_5 ;

cada R_f se selecciona independientemente de -R_g, -OR_a, -(C₁-C₆)alquil-Z⁶, -SO₂R_g, -C(O)R_g, C(O)OR_g y -C(O)NR_eR_g; y

cada R_g se selecciona independientemente de (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)carbociclo (C₁-C₆)haloalquilo, (C₂-C₆)alquenoilo, (C₂-C₆)alquinilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde cualquier (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)carbociclo -(C₁-C₆)haloalquilo, (C₂-C₆)alquenoilo, (C₂-C₆)alquinilo, arilo, heterociclo o heteroarilo de R_g está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z_1 ;

cada Z^1 se selecciona independientemente de halo, -NO₂, -OH, = NOR_a, -SH, -CN, (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenoilo, (C₂-C₆)alquinilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₃-C₇)carbociclo, (C₃-C₇)halocarbociclo, arilo, heteroarilo, heterociclo, -O(C₁-C₆)alquilo, -O(C₂-C₆)alquenoilo, -O(C₂-C₆)alquinilo, -O(C₁-C₆)haloalquilo, -O(C₃-C₇)carbociclo, -O(C₃-C₇)halocarbociclo, -Oarilo, -Oheteroarilo, -Oheterociclo, -S(C₁-C₆)alquilo, -S(C₂-C₆)alquenoilo, -S(C₂-C₆)alquinilo, -S(C₁-C₆)haloalquilo, -S(C₃-C₇)carbociclo, -S(C₃-C₇)halocarbociclo, -Sarilo, -Sheteroarilo, -Sheterociclo, -S(O)(C₁-C₆)alquilo, -S(O)(C₂-C₆)alquenoilo, -S(O)(C₂-C₆)alquinilo, -S(O)(C₁-C₆)haloalquilo, -S(O)(C₃-C₇)carbociclo, -S(O)(C₃-C₇)halocarbociclo, -SO₂(C₁-C₆)alquilo, -S(O)arilo, -S(O)carbociclo, -S(O)heteroarilo, -S(O)heterociclo, -SO₂(C₂-C₆)alquenoilo, -SO₂(C₂-C₆)alquinilo, -SO₂(C₁-C₆)haloalquilo, -SO₂(C₃-C₇)carbociclo, -SO₂(C₃-C₇)halocarbociclo, -SO₂arilo, -SO₂heteroarilo, -SO₂heterociclo, -SO₂NR_cR_d, -NR_cR_d, -NR_aC(O)R_a, -NR_aC(O)OR_b, -NR_aC(O)NR_cR_d-NR_aSO₂R_b, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇)carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo, -OS(O)₂R_a, -C(O)R_a, -C(O)OR_b, -C(O)NR_cR_d, y -OC(O)NR_cR_d, en donde cualquier (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenoilo, (C₂-C₆)alquinilo, -(C₃-C₇)halocarbociclo, (C₃-C₇)carbociclo, (C₃-C₇)halocarbociclo, arilo, heteroarilo o heterociclo de Z^1 , ya sea solo o como parte de un grupo, está

opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, -OH, -OR_b, -CN, -NR_aC(O)₂R_b, -heteroarilo, -

heterociclo, -Oheteroarilo, -Oheterociclo, -NHheteroarilo, -NHheterociclo o $-S(O)_2NR_cR_d$;
 cada Z^5 se selecciona independientemente de $-NO_2$, $-CN$, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ carbociclo, $-NR_aSO_2O$ arilo, $-NR_aSO_2(C_1-C_6)$ alquilo, $-NR_aSO_2(C_2-C_6)$ alqueno, $-NR_aSO_2(C_2-C_6)$ alquino, $-NR_aSO_2(C_3-C_7)$ carbociclo, $-NR_aSO_2(C_3-C_7)$ halocarbociclo, $-NR_aSO_2$ arilo, $-NR_aSO_2$ heteroarilo, $-NR_aSO_2$ heterociclo, $-NR_aC(O)$ alquilo, $-NR_aC(O)$ alqueno, $-NR_aC(O)$ alquino, $-NR_aC(O)(C_3-C_7)$ carbociclo, $-NR_aC(O)(C_3-C_7)$ halocarbociclo, $-NR_aC(O)$ arilo, $-NR_aC(O)$ heteroarilo, $-NR_aC(O)$ heterociclo, $-NR_aC(O)NR_cR_d$ y $-NR_aC(O)OR_b$;

cada Z^6 se selecciona independientemente de $-NO_2$, $-CN$, $-NR_aR_b$, $NR_aC(O)R_b$, $-C(O)NR_cR_d$, (C_3-C_7) halocarbociclo, arilo, heteroarilo, heterociclo, $-O$ arilo, $-O$ heteroarilo, $-O$ heterociclo, $-O(C_3-C_7)$ halocarbociclo, $-O(C_1-C_6)$ alquilo, $-O(C_3-C_7)$ carbociclo, $-O(C_1-C_6)$ haloalquilo, $-S$ arilo, $-S$ heteroarilo, $-S$ heterociclo, $-S(C_3-C_7)$ halocarbociclo, $-S(C_1-C_6)$ alquilo, $-S(C_3-C_7)$ carbociclo, $-S(C_1-C_6)$ haloalquilo, $-S(O)$ arilo, $-S(O)$ heteroarilo, $-S(O)$ heterociclo, $-S(O)(C_3-C_7)$ halocarbociclo, $-S(O)(C_1-C_6)$ alquilo, $-S(O)(C_3-C_7)$ carbociclo, $-S(O)(C_1-C_6)$ haloalquilo, $-SO_2$ arilo, $-SO_2$ heteroarilo, $-SO_2$ heterociclo, $-SO_2(C_1-C_6)$ alquilo, $-SO_2(C_1-C_6)$ haloalquilo, $-SO_2(C_3-C_7)$ carbociclo, $-SO_2(C_3-C_7)$ halocarbociclo, $-SO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2(C_3-C_7)$ halocarbociclo, $-NR_aSO_2$ arilo, $-NR_aSO_2$ heteroarilo, $-NR_aSO_2NR_cR_d$, $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ carbociclo y $-NR_aSO_2O$ arilo, en donde cualquier arilo, de Z^6 , ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, $-OH$, $-O(C_1-C_6)$ alquilo, $-CN$ o $-O(C_1-C_6)$ alquilo; o una sal del mismo.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona compuestos de fórmula la para su uso en un método para tratar (por ejemplo, prevenir, mediar o inhibir) la proliferación del virus del VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición de síntomas de SIDA o ARC en un mamífero (por ejemplo, un humano), que comprende administrar un compuesto de fórmula la, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero.

La invención también proporciona compuestos de fórmula la para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un mamífero (por ejemplo, un humano) que comprende administrar un compuesto de fórmula la, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero.

La invención también proporciona compuestos de fórmula la para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un mamífero (por ejemplo, un humano) que comprende administrar al mamífero con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula la, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste de compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de polimerización de la cápside y otros fármacos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula la, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia médica (por ejemplo, para su uso en el tratamiento (por ejemplo, la prevención, la mediación o inhibición) de la proliferación del virus del VIH o del SIDA o retrasar la aparición de síntomas de SIDA o ARC en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

La invención también proporciona un compuesto de fórmula la, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia médica (por ejemplo, para uso en el tratamiento (por ejemplo, la prevención, la mediación o inhibición de) una infección por VIH en un mamífero (por ejemplo, un ser humano)).

La invención también proporciona un compuesto de fórmula la, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento (por ejemplo, la prevención, la mediación o inhibición) de la proliferación del virus VIH o el SIDA o retrasar la aparición de SIDA o síntomas de ARC en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

La invención también proporciona un compuesto de fórmula la, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico (por ejemplo, la prevención, la mediación o inhibición) de la proliferación del virus VIH o el SIDA o para uso en la tratamiento terapéutico de retrasar la aparición del SIDA o síntomas de ARC.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula la, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar una infección por VIH en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

La invención también proporciona un compuesto de fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

La invención también proporciona procedimientos e intermedios descritos en este documento que son útiles para preparar compuestos de fórmula I o sales de los mismos.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

A menos que se indique lo contrario, se pretende que los siguientes términos y frases como se emplean aquí tengan los siguientes significados.

Cuando los nombres comerciales se utilizan en el presente documento, los solicitantes pretenden incluir de manera independiente el producto y nombre comercial del ingrediente farmacéutico activo del producto de nombre comercial.

"Alquilo" es un hidrocarburo que contiene átomos normales, secundarios o terciarios. Por ejemplo, un grupo alquilo que puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (*es decir*, (C₁-C₂₀)alquilo), 1 a 10 átomos de carbono (*es decir*, (C₁-C₁₀)alquilo), 1 a 8 átomos de carbono (*es decir*, (C₁-C₈)alquilo) o 1 a 6 átomos de carbono (*es decir*, (C₁-C₆)alquilo). Ejemplos de grupos de alquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metilo-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metilo-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₃)₂), 2-methyl-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metilo-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metilo-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metilo-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)₂), 2-metilo-2-pentyl (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metilo-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metilo-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metilo-3-pentilo (-C(CH₃)CH₂CH₃)₂), 2-metilo-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetilo-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetilo-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), y octilo (-CH₂)₇CH₃). "Alquilo" se refiere también a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada saturada que tiene dos centros radicales monovalentes derivados por la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alcano. Por ejemplo, un grupo alquilo que puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (*es decir*, (C₁-C₁₀)alquilo), o 1 a 6 átomos de carbono (*es decir*, (C₁-C₆)alquilo) o 1-3 átomos de carbono (*es decir*, (C₁-C₃)alquilo). Radicales de alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metileno (-CH₂-), 1,1-etilo (-CH(CH₃)-), 1,2-etilo (-CH₂CH₂-), 1,1-propilo (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-propilo (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-propilo (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), y similares.

El término "halo" o "halógeno" tal como se utiliza aquí, se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término "haloalquilo" tal como se utiliza aquí, se refiere a un alquilo como se define en el presente documento, en el que uno o más átomos de hidrógeno están cada uno sustituido por un sustituyente de halo. Por ejemplo, un (C₁-C₆)haloalquilo es un (C₁-C₆)alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un sustituyente de halo. Una gama de este tipo incluye un sustituyente halógeno en el grupo de alquilo t para completar halogenación del grupo alquilo.

El término "arilo" tal como se utiliza aquí, se refiere a un único anillo aromático o un anillo bicíclico o multicíclico. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener de 6 a 20 átomos de carbono, 6 a 14 átomos de carbono, o 6 a 12 átomos de carbono. Arilo incluye un radical de fenilo o un radical bicíclico o multicíclico orto-fusionado que tiene de aproximadamente 9 a 14 átomos en el que al menos un anillo es aromático (por ejemplo, un arilo fusionado a uno o más de arilo o carbociclo). Tales anillos bicíclicos o multicíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos oxo en cualquier parte del anillo carbociclo bicíclico o multicíclico. Es de entenderse que el punto de unión de un radical bicíclico o multicíclico, como se ha definido anteriormente, puede estar en cualquier posición del anillo que incluye un arilo o una porción de carbociclo del anillo. Los grupos de arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, fenilo, indenilo, naftilo, 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftilo, antraceno, y similares.

"Aralalquilo" se refiere a un radical de alquilo como se ha definido aquí en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se sustituye con un radical de arilo como se describe en el presente documento (*es decir*, un resto arilo-alquilo). El grupo de alquilo de "aralalquilo" es típicamente de 1 a 6 átomos de carbono (*es decir*, arilo (C₁-C₆)alquilo). Los grupos de aralalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletano-1-ilo, 1-fenilpropan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo y similares.

El término "heteroarilo" como se usa aquí, se refiere a un único anillo aromático o un anillo condensado múltiple. El término incluye anillos aromáticos individuales de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono y alrededor de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre en los anillos.

Los átomos de azufre y de nitrógeno también pueden estar presentes en una forma oxidada siempre que el anillo es aromático. Tales anillos incluyen, pero no se limitan a piridilo, pirimidinilo, oxazolilo o furilo. El término también incluye múltiples sistemas condensados de anillo (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2 o 3 anillos) en el que un grupo de heteroarilo, como se definió anteriormente, se puede fusionar con uno o más heteroarilos (por ejemplo, naftiridinilo), carbociclos (por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo) o arilos (por ejemplo, indazolilo) para formar un anillo condensado múltiple. Tales múltiples anillos condensados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos oxo en las partes carbociclo del anillo condensado. Es de entenderse que el punto de unión de un anillo condensado múltiple heteroarilo, como se definió anteriormente, puede estar en cualquier posición del anillo que incluye un heteroarilo, arilo o una porción carbociclo del anillo. Los heteroarilos ejemplares incluyen pero no se limitan a piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, tienilo, indolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, furilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, quinoxalilo, quinazolilo, benzofuranilo 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo, bencimidazolilo y tianftenilo.

El término "heterociclilo" o "heterociclo", como se usa aquí, se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado simple o un anillo condensado múltiple. El término incluye anillo saturado o parcialmente insaturado individual (por ejemplo, 3, 4, 5, 6 o 7 miembros) de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono y de aproximadamente 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. El anillo puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos oxo y el azufre y átomos de nitrógeno también pueden estar presentes en sus formas oxidadas. Tales anillos incluyen, pero no están limitados a azetidino, tetrahidrofurano o piperidino. El término también incluye múltiples sistemas de anillos condensados (sistemas de anillo por ejemplo, que comprenden 2 o 3 anillos) en el que un grupo heterociclo (como se define anteriormente) se puede conectar a dos átomos adyacentes (heterociclo condensado) con uno o más heterociclos (por ejemplo decahidronaftiridinilo), heteroarilos (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftiridinilo), carbociclos (por ejemplo decahidroquinolilo) o arilos. Es de entenderse que el punto de unión de un anillo condensado múltiple heterociclo, como se definió anteriormente, puede estar en cualquier posición del anillo incluyendo un heterociclo, heteroarilo, arilo o una porción carbociclo del anillo. Heterociclos ejemplares incluyen, pero no se limitan a aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidrofurano, dihidrooxazolilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, benzoxazinilo, dihidrooxazolilo, cromanilo, 1,2-dihidropiridinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo y 1,4-benzodioxanilo.

El término "puente-heterociclo", como se usa aquí, se refiere a un heterociclo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros como se define aquí conectado a dos átomos no adyacentes del heterociclo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros con uno o más heterociclos (por ejemplo 1 O₂) 3, 4, 5 o 6 miembros o (C₃-C₇)carbociclos como se define aquí. Los resultados de estos heterociclos puenteados incluyen sistemas de anillos tricíclicos bicíclicos y (por ejemplo, 2-azabicyclo [2.2.1] heptano y 4-azatriciclo [4.3.1.1^{3,8}] undecano).

El término "espiro-heterociclo", como se usa aquí se refiere a un heterociclo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros como se define aquí conectado a uno o más (por ejemplo 1 O₂) átomos individuales del heterociclo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros con uno o más heterociclos de (por ejemplo 1 O₂) 3, 4, 5, 6 miembros o (C₃-C₇)carbociclos tal como se definen en el presente documento). Tales espiro-heterociclos incluyen sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos (por ejemplo, 1,4-dioxaspiro [4.5] dec-7-enilo).

El término "macroheterociclo" tal como se utiliza aquí, se refiere a un anillo de 8, 9, 10, 11 o 12 miembros saturados o parcialmente insaturados que comprenden de aproximadamente 5 a 11 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo que puede estar opcionalmente fusionado a dos átomos adyacentes del macroheterociclo a uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) arilos, heteroarilos, carbociclos o heterociclos. El macroheterociclo puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos oxo y el azufre y átomos de nitrógeno también pueden estar presentes en sus formas oxidadas.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical alquilo como se ha definido aquí en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se sustituye por un radical de heteroarilo como se describe en el presente documento (es decir, un resto heteroarilo-alquilo). El grupo de alquilo de "heteroarilalquilo" es típicamente de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, heteroarilo (C₁-C₆)alquilo). Los grupos de heteroarilalquilo incluyen, pero no se limitan a heteroarilo-CH₂-, heteroarilo-CH (CH₃)-, heteroarilo-CH₂CH₂-, 2-(heteroarilo) etan-1-ilo, y similares, en el que la parte "heteroarilo" incluye cualquiera de los grupos de heteroarilo descritos anteriormente. Un experto en la técnica también entenderá que el grupo de heteroarilo puede estar unido a la porción de alquilo del heteroarilalquilo por medio de un enlace de carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. Ejemplos de heteroarilalquilos incluyen a modo de ejemplo y no de limitación de 5 miembros de azufre, oxígeno, y/o que contiene nitrógeno tal como heteroarilos tiazolilmetilo, 2-tiazoliletano-1-ilo, imidazolilmetilo, oxazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, etc., azufre de 6 miembros, oxígeno, y/o que contienen nitrógeno tales heteroarilos piridinilmetilo, piridizilmetilo, pirimidilmetilo, pirazinilmetilo, etc.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de alquilo como se ha definido aquí en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se sustituye con un radical de heterociclilo como se describe en el presente documento (es decir, un resto de heterociclilo-alquilo). El grupo de alquilo del "heterociclilalquilo" es

típicamente de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, heterociclilo (C_1-C_6)alquilo). Grupos de heterociclilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a heterociclilo- CH_2- , heterociclilo- $CH(CH_3)-$, heterociclilo- CH_2CH_2- , 2-(heterociclilo) etan-1-ilo, y similares, donde la porción de "heterociclilo" incluye cualquiera de los grupos de heterociclilo descritos anteriormente. Un experto en la técnica también entenderá que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción de alquilo de los grupos de alquilo de heterociclilo mediante un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante es químicamente estable. Los ejemplos de heterociclilalquilos incluyen, a modo de ejemplo y no limitación azufre de 5 miembros, oxígeno, y/o heterociclos que contienen nitrógeno tales como tetrahidrofuranilmetilo y pirrolidinilmetilo, etc., y azufre de 6 miembros, oxígeno, y/o heterociclos que contienen nitrógeno tales como piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, nylmethyl morfolinos, etc.

El término "carbociclo" o "carbociclilo" se refiere a un anillo saturado (es decir, cicloalquilo) o parcialmente insaturado (por ejemplo, cicloalqueno, cicloalcadieno, etc.) que tiene 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo o un sistema de anillo multicíclico. En una realización, el carbociclo es un monociclo que comprende 3-6 carbonos del anillo (es decir, (C_3-C_6)carbociclo). Carbociclo incluye carbociclos multicíclicos tienen de 7 a 12 átomos de carbono como una bicicleta, y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como un policiclo siempre que el anillo más grande de un carbociclo multicíclico sea de 7 átomos de carbono. El término "carbociclo espiro bicíclico" se refiere a un sistema de anillo bicíclico carbociclo en el que los anillos del sistema de anillo bicíclico están conectados a un solo átomo de carbono (por ejemplo espiropentano, espiro [4,5] decano, espiro [4.5] decano, etc). El término "carbociclo bicíclico condensado" se refiere a un sistema de anillo carbociclo bicíclico en el que los anillos del sistema de anillo bicíclico están conectados a dos átomos de carbono adyacentes, tal como un biciclo [4,5], [5,5], [5, 6] o [6,6 sistema], o 9 ó 10 átomos en el anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o el sistema de [6,6] (por ejemplo, decahidronaftaleno, norsabinano, norcarano). El término "puente-bicíclico carbociclo" se refiere a un sistema de anillo carbociclo bicíclico en el que los anillos del sistema de anillo bicíclico están conectados a dos átomos de carbono no adyacentes (por ejemplo, norbornano, biciclo [2.2.2] octano, etc). El "carbociclo" o "carbociclilo" puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos oxo. Los ejemplos no limitantes de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1- ciclohex-2-enilo y 1-ciclohex-3-enilo.

El término "halocarbociclo" tal como se utiliza aquí se refiere a un carbociclo como se define en el presente documento, en el que uno o más átomos de hidrógeno están cada uno sustituidos por un sustituyente halo. Por ejemplo, (C_3-C_7)halocarbociclo es un (C_3-C_7)carbociclo que uno o más de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un sustituyente halo. Una gama de este tipo incluye un sustituyente halógeno en el grupo carbociclo para completar halogenation del grupo carbociclo.

El término "macrocarbociclo" tal como se utiliza aquí, se refiere a un anillo de 8, 9, 10, 11 o 12 miembros saturados o parcialmente insaturados que comprende de 8 a 12 átomos de carbono que pueden estar opcionalmente fusionados a dos átomos adyacentes del macrocarbociclo a uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) arilos, heteroarilos, carbociclos o heterociclos. El macrocarbociclo puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) grupos oxo.

"Carbociclilalquilo" se refiere a un radical de alquilo tal como se define en este documento en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se sustituye con un radical de carbociclilo como se ha descrito en este documento (es decir, un resto de carbociclilo-alquilo). El grupo de alquilo de "carbociclilalquilo" es típicamente de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, carbociclilo (C_1-C_6)alquilo). Grupos de alquilo de carbociclilo típicos incluyen, pero no se limitan a carbociclilo- CH_2- , carbociclilo- $CH(CH_3)-$, carbociclilo- CH_2CH_2- , 2-(carbociclilo) etan-1-ilo, y similares, en el que la porción de "carbociclilo" incluye cualquiera de los grupos de carbociclilo descritos anteriormente.

Se ha de entender que cuando una variable es sustituido, por ejemplo, como se describe por la frase "(C_1-C_6)alquilo, ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido", los medios de frase que la variable (C_1-C_6)alquilo puede estar sustituida cuando está sola y que también puede estar sustituida cuando la variable "(C_1-C_6)alquilo" es parte de un grupo más grande, como por ejemplo un arilo(C_1-C_6)alquilo o un grupo -(C_1-C_6)alquilo- SO_2 -(C_1-C_6)alquilo(C_3-C_7)carbociclo. Del mismo modo, cuando se indica, otras variables (por ejemplo, (C_1-C_6)alqueno, (C_1-C_6)alquino, arilo, heteroarilo, heterociclo, etc.) también puede estar sustituido", ya sea solo o como parte de un grupo."

Se ha de entender que ciertas variables de la fórmula I que conectan dos grupos químicos pueden estar orientadas en cualquier dirección. Por lo tanto, para el grupo X de fórmula I (por ejemplo, O, -C(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)-, - SO_2 -, -(C_1-C_6)alquiloO-, -(C_1-C_6)alquiloC(O)-, -(C_1-C_6)alquiloC(O)O-, -(C_1-C_6)alquiloS-, -(C_1-C_6) -S(O)- y -(C_1-C_6)alquilo SO_2 -) ciertos valores de X que no son simétricos pueden estar orientados en cualquier dirección. Por ejemplo, el grupo -C(O)O-, puede ser orientado como -C(O)O- o -OC(O)-, en relación con los grupos que conecta.

Se ha de entender que el nitrógeno que se incluye en el núcleo del compuesto de fórmula I puede estar presente en una forma oxidada. Por ejemplo, el nitrógeno de tiazol de cualquiera de G^1 o G^2 de fórmula I puede ser un N-óxido. Por consiguiente, la invención incluye un compuesto de fórmula I (como se define en el resumen de la

invención) o una sal o N-óxido del mismo.

Un experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otros restos de los compuestos de fórmula I debe seleccionarse a fin de proporcionar un compuesto que es suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que se puede formular en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos de fórmula I que tienen tal estabilidad se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

El modificador "aproximadamente" usado en relación con una cantidad es inclusivo del valor establecido y tiene el significado dictado por el contexto (por ejemplo, incluye el grado de error asociado con la medición de la cantidad particular).

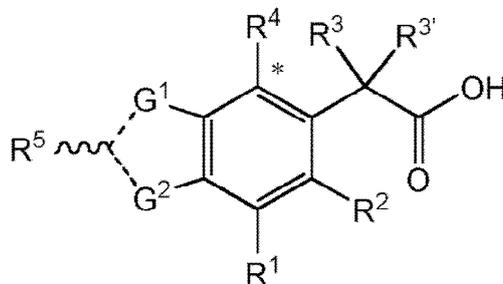
El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no ser superponibles de la imagen especular compañera, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles en su imagen especular.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros o ejes de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares uno de otro. Diastereómeros típicamente tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse bajo procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles uno del otro.

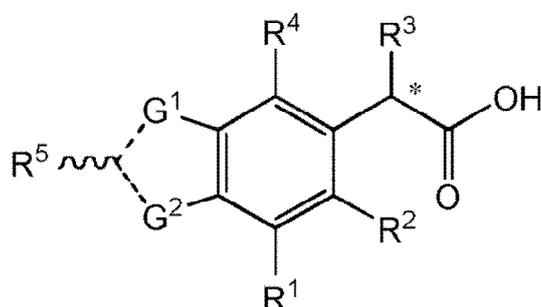
Ciertos compuestos de la invención pueden existir como atropisómeros. Por ejemplo, se ha descubierto que existen atropisómeros para ciertos sustituyentes en la posición R⁴ de fórmula I como se marca con un asterisco en la fórmula siguiente.



La quiralidad que resulta de los atropisómeros en la posición asterisco es una característica de ciertos compuestos de la invención. Por consiguiente, la invención incluye todos los atropisómeros de compuestos de la invención, incluyendo mezclas de atropisómeros y así como las mezclas que se enriquecen en un atropisómero así como atropisómeros individuales, que las mezclas o compuestos poseen las propiedades útiles descritas en este documento.

En una realización, los compuestos de la invención de fórmula I son mayores que 50% un único atropisómero para el sustituyente R⁴ en la posición asterisco. En una realización, los compuestos de la invención de fórmula I son por lo menos 60% un único atropisómero para el sustituyente R⁴ en la posición asterisco. En otra realización, los compuestos de la invención de fórmula I son por lo menos 70% un único atropisómero para el sustituyente R⁴ en la posición asterisco. En otra realización, los compuestos de la invención de fórmula I son por lo menos 80% un único atropisómero para el sustituyente R⁴ en la posición asterisco. En otra realización, los compuestos de la invención de fórmula I son por lo menos 90% un único atropisómero para el sustituyente R⁴ en la posición asterisco. En otra realización, los compuestos de la invención de fórmula I son por lo menos 95% un único atropisómero para el sustituyente R⁴ en la posición asterisco. En una realización, la estereoquímica para el sustituyente R⁴ en el carbono marcado con un asterisco como se muestra anteriormente para la Fórmula I es la estereoquímica (R). En otra realización, la estereoquímica para el sustituyente R⁴ en el carbono marcado con un asterisco como se muestra anteriormente para la Fórmula I es la estereoquímica (S).

Para ciertos compuestos de la invención, la estereoquímica en el carbono que lleva el sustituyente R₃ de fórmula I como marcado con un asterisco en la fórmula siguiente es otro aspecto de la invención.



En una realización, la estereoquímica en el carbono marcado con un asterisco como se muestra anteriormente para la Fórmula I es la estereoquímica (S). En otra realización, la estereoquímica en el carbono marcado con un asterisco como se muestra anteriormente para la Fórmula I es la estereoquímica (R).

En una realización, los compuestos de la invención de fórmula I son mayores que 50% de un estereoisómero para el carbono en la posición asterisco. En otra realización, los compuestos de la invención de fórmula I son por lo menos 60% de un único estereoisómero para el carbono en la posición asterisco. En otra realización, los compuestos de la invención de fórmula I son por lo menos 70% de un único estereoisómero para el carbono en la posición asterisco. En otra realización, los compuestos de la invención de fórmula I son por lo menos 80% de un único estereoisómero para el carbono en la posición asterisco. En otra realización, los compuestos de la invención de fórmula I son por lo menos 90% de un único estereoisómero para el carbono en la posición asterisco. En otra realización, los compuestos de la invención de fórmula I son por lo menos 95% de un único estereoisómero para el carbono en la posición asterisco.

El término "tratamiento" o "tratar", en la medida en que se refiere a una enfermedad o afección incluye la prevención de la enfermedad o estado se produzca, la inhibición de la enfermedad o afección, eliminar la enfermedad o afección, y/o aliviar uno o más síntomas de la enfermedad o condición.

Las definiciones estereoquímicas y convenciones utilizadas en este documento generalmente siguen SP Parker, Ed, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York.; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, *es decir*, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada en un plano. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos (D y L) o (R y S) se utilizan para denotar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro quiral. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos, excepto que son imágenes especulares uno del otro. A un estereoisómero específico también se puede referir como un enantiómero, y una mezcla de tales isómeros a menudo se denomina una mezcla enantiomérica. A una mezcla 50:50 de enantiómeros se refiere como una mezcla racémica o un racemato, lo cual puede ocurrir cuando no ha habido una estereoselección o estereoespecificidad en una reacción química o proceso. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, carentes de actividad óptica.

Grupos protectores

En el contexto de la presente invención, los grupos protectores incluyen restos de profármaco y los grupos protectores químicos.

"Grupo protector" se refiere a un resto de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto como un todo. Grupos protectores químicos y estrategias para la protección/desprotección son bien conocidos en la técnica. Véase, *por ejemplo*, Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991. Los grupos protectores a menudo se utilizan para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para asistir en la eficiencia de las reacciones químicas deseadas, *por ejemplo*, hacer y romper los enlaces químicos de una manera ordenada y planificada. Protección de los grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tales como la polaridad, lipofilicidad (hidrofobicidad), y otras propiedades que se pueden medir por herramientas analíticas comunes. Intermedios químicamente protegidos pueden ser ellos mismos biológicamente activos o inactivos.

Compuestos protegidos pueden también exhibir propiedades alteradas, y en algunos casos, optimizadas *en vitro* y *en vivo*, tales como paso a través de las membranas celulares y la resistencia a la degradación enzimática o secuestro. En este papel, los compuestos protegidos con efectos terapéuticos pretendidos pueden ser referidos como profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco parental en un profármaco, por lo que el fármaco parental se libera tras la conversión del profármaco *in vivo*. Debido a que los profármacos activos pueden ser absorbidos más eficazmente que el fármaco parental, los profármacos pueden poseer mayor potencia *in vivo* que el fármaco parental. Los grupos protectores se eliminan o bien *in vitro*, en el caso de intermedios químicos, o *in vivo*, en el caso de profármacos. Con intermedios químicos, no es particularmente importante que los productos resultantes después de la desprotección, *por ejemplo*, alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aunque en general es más deseable si los productos son farmacológicamente inocuos.

Los grupos protectores están disponibles, comúnmente conocidos y utilizados, y se utilizan opcionalmente para prevenir las reacciones secundarias con el grupo protegido durante los procedimientos sintéticos, *es decir*, las rutas o los métodos para preparar los compuestos de la invención. Para la mayor parte de la decisión en cuanto a qué grupos proteger, cuándo hacerlo, y la naturaleza del grupo protector químico "PG" dependen de la química de la reacción frente a la que se protege (*por ejemplo*, ácida, básica, oxidativa, reductora u otras condiciones) y la dirección pretendida de la síntesis. PGs no necesitan ser, y en general no son, los mismos si el compuesto está sustituido con múltiples PG. En general, PG se puede utilizar para proteger grupos funcionales tales como carboxilo, hidroxilo, tio, o grupos amino y para evitar de este modo reacciones secundarias o para facilitar de otra manera la eficiencia sintética. El orden de desprotección para producir grupos desprotegidos libres depende de la dirección pretendida de la síntesis y las condiciones de reacción que se encuentran, y puede ocurrir en cualquier orden como se determina por el artesano.

Varios grupos funcionales de los compuestos de la invención pueden ser protegidos. Por ejemplo, los grupos protectores para los grupos -OH (ya sean hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico, u otras funciones) incluyen "grupos éster- o formadores de éster". grupos éster o formadores de ésteres son capaces de funcionar como grupos protectores químicos en los esquemas sintéticos establecidos en este documento. Sin embargo, algunos grupos de hidroxilo y otros protectores de tio no son ni grupos éster ni grupos formadores de éster, como se entenderá por expertos en la técnica, y se incluyen con las amidas, discutidas a continuación.

Un número muy grande de grupos protectores de hidroxilo y grupos formadores de amida y las correspondientes reacciones de escisión química se describen en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991, ISBN 0 -471-62301-6) ("Greene"). Véase también Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994), que se incorpora por referencia en su totalidad en el presente documento. En particular, el Capítulo 1, Protecting Groups: Una visión general, páginas 1-20, Capítulo 2, Hydroxyl Protecting Groups, páginas 21-94, Capítulo 3, Diol Protecting Groups, páginas 95-117, Capítulo 4, Carboxyl Protecting Groups, páginas 118- 154, Capítulo 5, Carbonyl Protecting Groups, páginas 155-184. Para grupos protectores para ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico y otros grupos protectores para ácidos, véase Greene como se establece a continuación.

Estereoisómeros

Los compuestos de la invención pueden tener centros quirales, *por ejemplo*, átomos de carbono quiral o de fósforo. Los compuestos de la invención incluyen mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diastereómeros, atropisómeros y, además, los compuestos de la invención incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualesquiera o todos átomos quirales asimétricos. En otras palabras, los centros quirales evidentes a partir de las representaciones se proporcionan como los isómeros quirales o las mezclas racémicas. Ambas mezclas racémicas y diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libre de sus socios enantiómeros o diastereoméricos, están todos dentro del alcance de la invención. Las mezclas racémicas se pueden separar en sus isómeros individuales, sustancialmente ópticamente puros mediante técnicas bien conocidas tales como, *por ejemplo*, la separación de sales diastereómeras formadas con auxiliares ópticamente activos, *por ejemplo*, ácidos o bases seguido de la conversión de nuevo a sustancias ópticamente activas. En la mayoría de los casos, el isómero óptico deseado se sintetiza por medio de reacciones estereoespecíficas, comenzando con el estereoisómero apropiado del material de partida deseado.

Los compuestos de la invención también pueden existir como isómeros tautómeros en ciertos casos. Aunque sólo una estructura de resonancia deslocalizada se puede representar, todas estas formas se contemplan dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, tautómeros eno-amina puede existir para sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina, y los sistemas de tetrazol y todas sus posibles formas tautoméricas están dentro del alcance de la invención.

Sales e hidratos

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales

derivadas de una base apropiada, tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NX_4^+ (en la que X es C_1-C_4 alquilo). Las sales farmacéuticamente aceptables de un átomo de hidrógeno o un grupo amino incluyen, por ejemplo, sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como acético, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; y ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na^+ y NX_4^+ (en la que X se selecciona independientemente de H o un grupo C_1-C_4 de alquilo).

Para uso terapéutico, las sales de los ingredientes activos de los compuestos de la invención típicamente serán farmacéuticamente aceptables, *es decir*, serán sales derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, sales de ácidos o bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden usarse, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto de fórmula I u otro compuesto de la invención. Todas las sales, ya sea o no derivado de un ácido o base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de la presente invención.

Las sales metálicas típicamente se preparan mediante la reacción del hidróxido de metal con un compuesto de esta invención. Ejemplos de sales metálicas que se preparan de esta manera son sales que contienen Li^+ , Na^+ , y K^+ . Una sal de metal menos soluble puede precipitarse de la solución de una sal más soluble mediante la adición del compuesto de metal adecuado.

Además, se pueden formar sales de adición de ácido de ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos, *por ejemplo*, HCl, HBr, H_2SO_4 , H_3PO_4 o ácidos sulfónicos orgánicos, a los centros básicos, típicamente aminas, o a ácido grupos. Por último, se ha de entender que las composiciones de la presente invención comprenden compuestos de la invención en su forma no ionizada, así como bipolar, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en hidratos.

También se incluyen dentro del alcance de esta invención las sales de los compuestos parentales con uno o más aminoácidos. Cualquiera de los aminoácidos naturales o no naturales son adecuados, especialmente los aminoácidos de origen natural encontrados como componentes de proteína, aunque el aminoácido típicamente es uno que lleva una cadena lateral con un grupo básico o ácido, *por ejemplo*, Lisina, arginina o ácido glutámico, o un grupo neutro tal como glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina, o leucina.

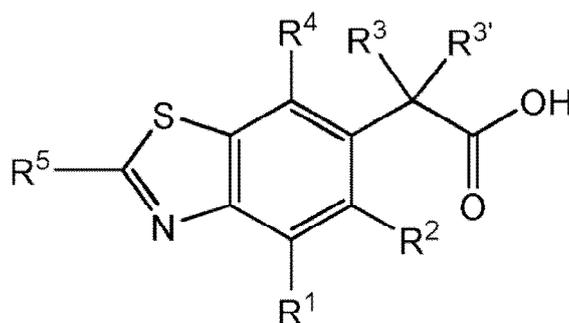
Los valores específicos enumerados a continuación para radicales, sustituyentes e intervalos en las realizaciones de la invención son sólo ilustrativas, no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de intervalos definidos para los radicales y sustituyentes.

Isótopos

Se entiende por un experto en la técnica que esta invención incluye también cualquier compuesto que se afirma puede enriquecerse en cualquiera o en todos los átomos anteriores de origen por encima de relaciones isotópicas naturales con uno o más isótopos, tales como, pero no limitado a, el deuterio (2H o D). Como un ejemplo no limitante, un grupo $-CH_3$ puede estar sustituido con $-CD_3$.

Compuestos de fórmula Ia.

Se proporcionan compuestos de fórmula Ia:



Ia

o una sal del mismo.

Un valor específico para R¹ es H.

5 Otro valor específico para R¹ es H o halo.

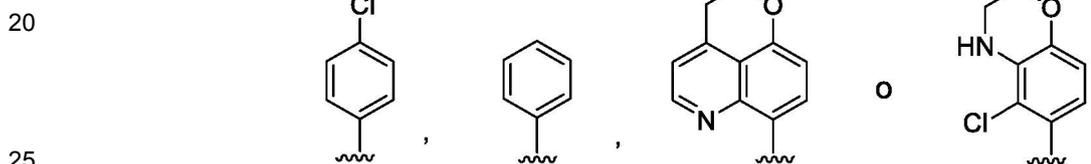
Otro valor específico para R¹ es H o F.

[0093] Un valor específico para R³ es H.

10 [0098] Un valor específico para R³ es (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenilo o -O(C₁-C₆)alquilo, en donde cualquier (C₁-C₆)alquilo o (C₂-C₆)alquenilo de R^{3a} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -O(C₁-C₆)alquilo, halo, oxo y -CN.

15 Un valor específico para R³ es -OC(CH₃)₃.

R⁴ es:



R² es halo, H o (C₁-C₆) alquilo.

Otro valor específico para R² es halo, H o -CH₃.

30 Otro valor específico para R² es H o -CH₃.

Otro valor específico para R² es H o (C₁-C₆) alquilo.

35 Otro valor específico para R² es (C₁-C₆)alquilo.

Otro valor específico para R² es -CH₃.

40 Un valor específico para R¹¹ es arilo.

Otro valor específico para R¹¹ es carbociclo o arilo.

Otro valor específico para R¹¹ es carbociclo.

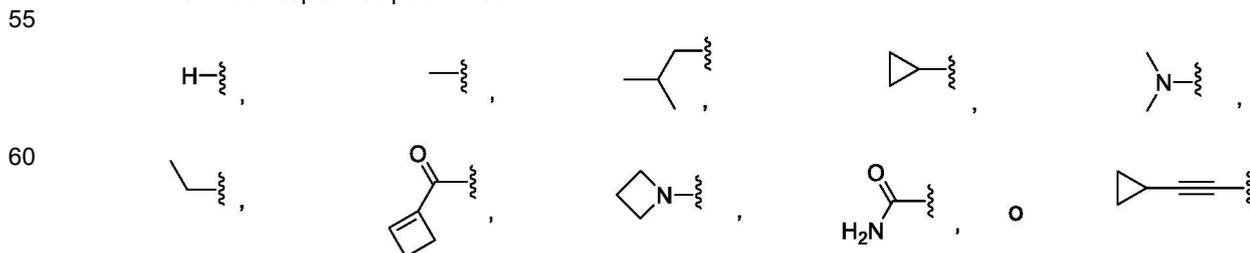
45 Un valor específico para R⁹ es H o (C₁-C₆)alquilo.

Un valor específico para R¹⁰ es H o (C₁-C₆)alquilo.

Otro valor específico para R¹⁰ es H, (C₁-C₆)alquilo o -C(=O)-R¹¹.

50 Un valor específico para R⁵ es H, (C₁-C₆) alquilo, (C₃-C₇) carbociclo, -C(=O)-R¹¹, -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, heterociclo o - (C₂-C₆)alquino-(C₃-C₇)carbociclo.

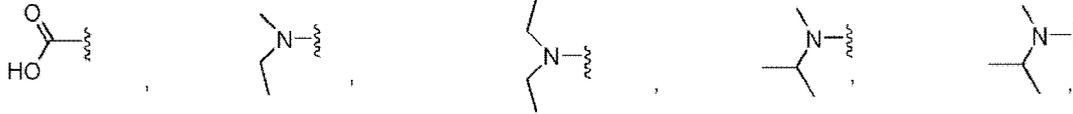
Un valor específico para R⁵ es:



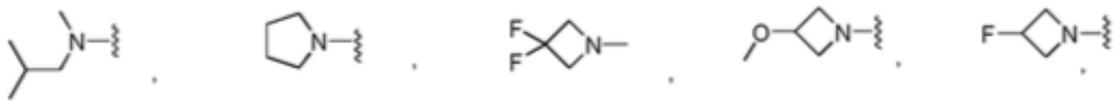
65

Otro valor específico para R⁵ es:

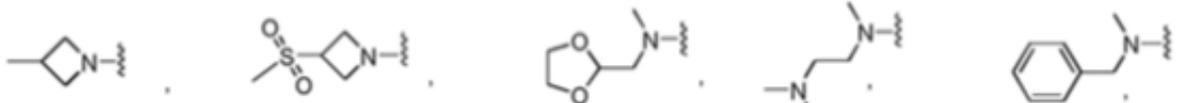
5



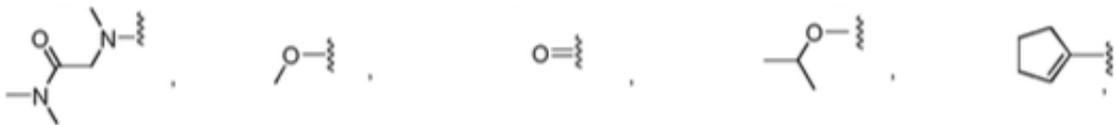
10



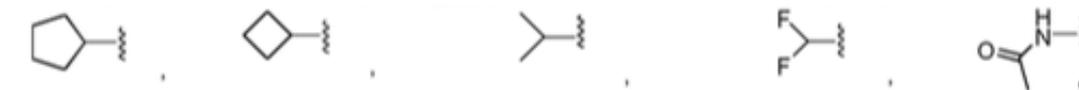
15



20

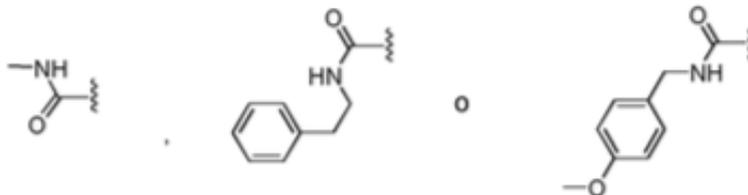


25



30

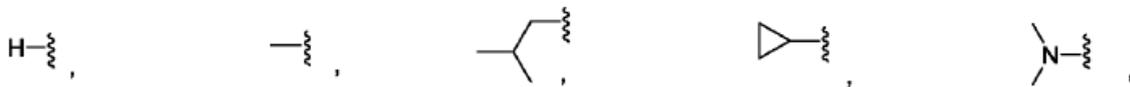
35



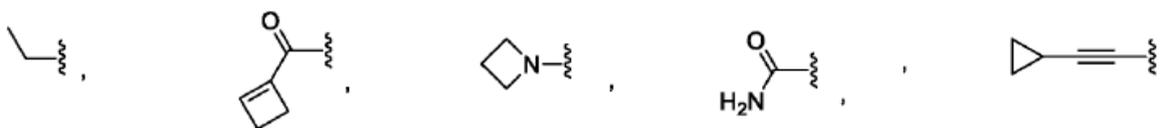
40

Otro valor específico para R⁵ es:

45

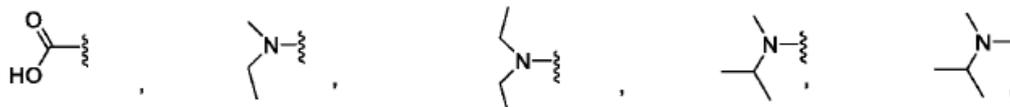


50

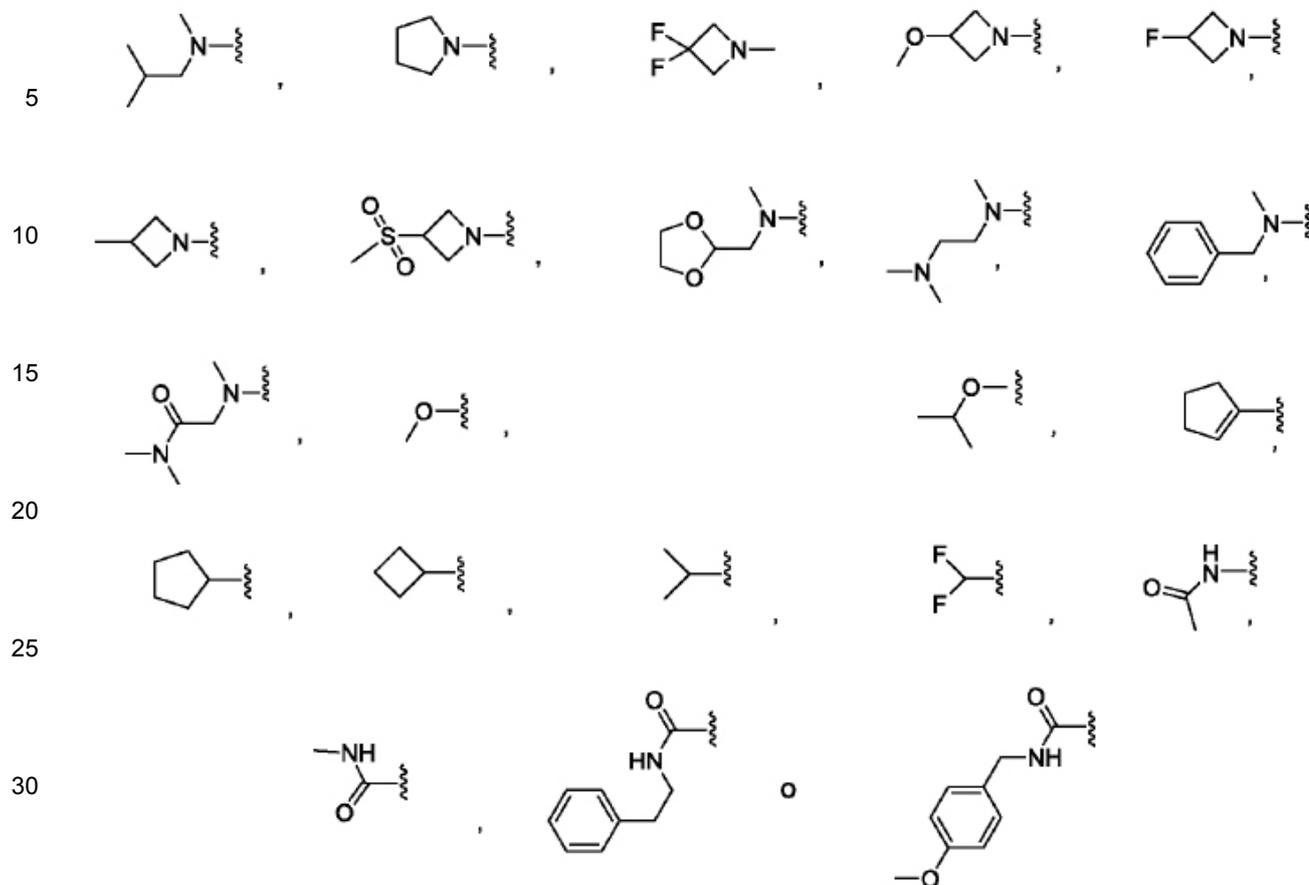


55

60



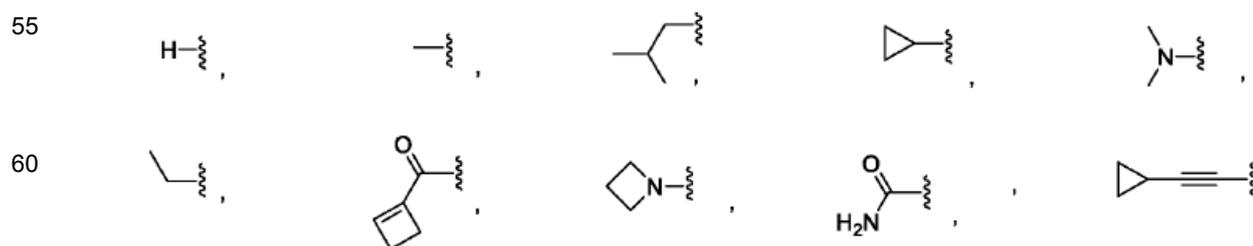
65

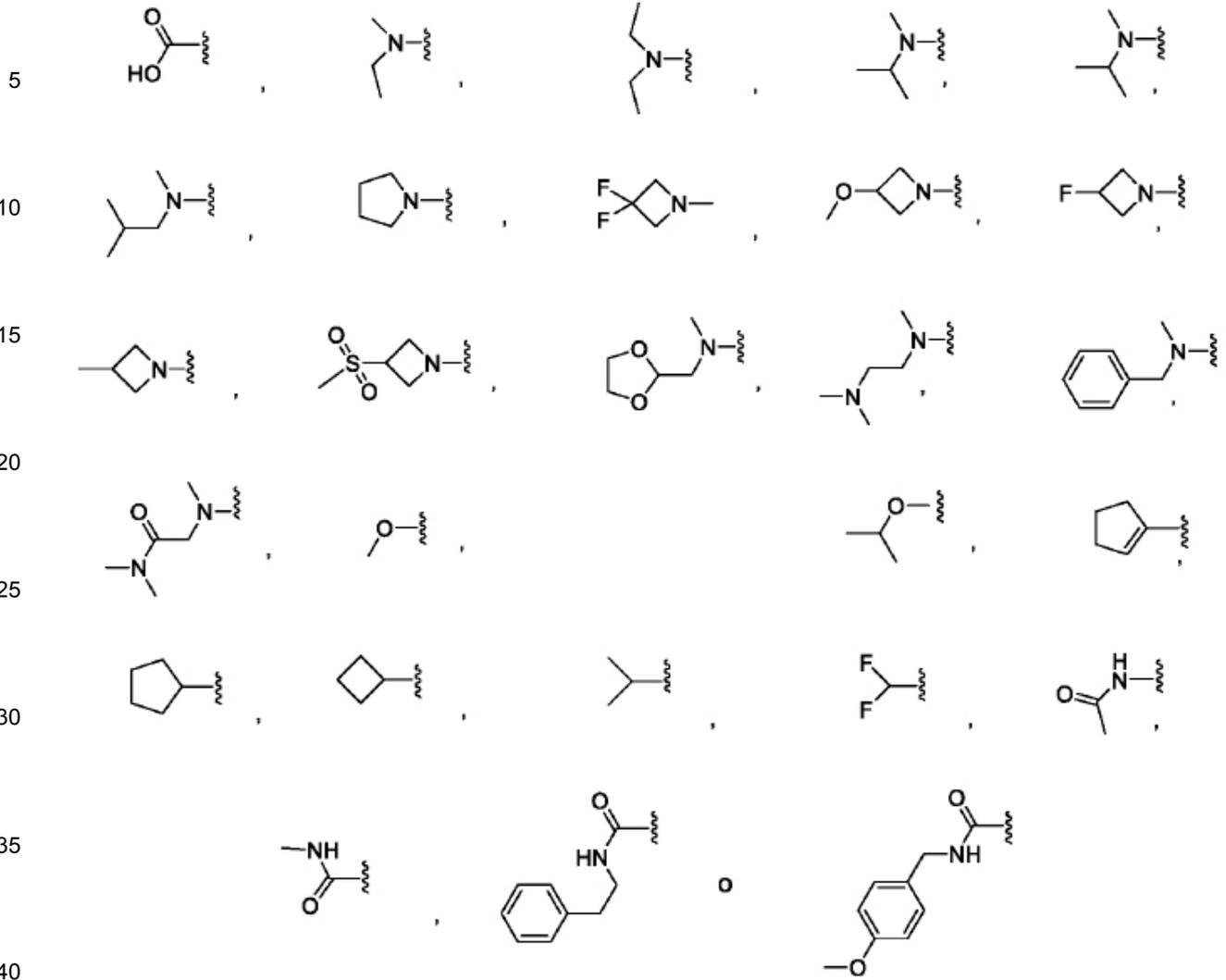


R⁵ se selecciona de:

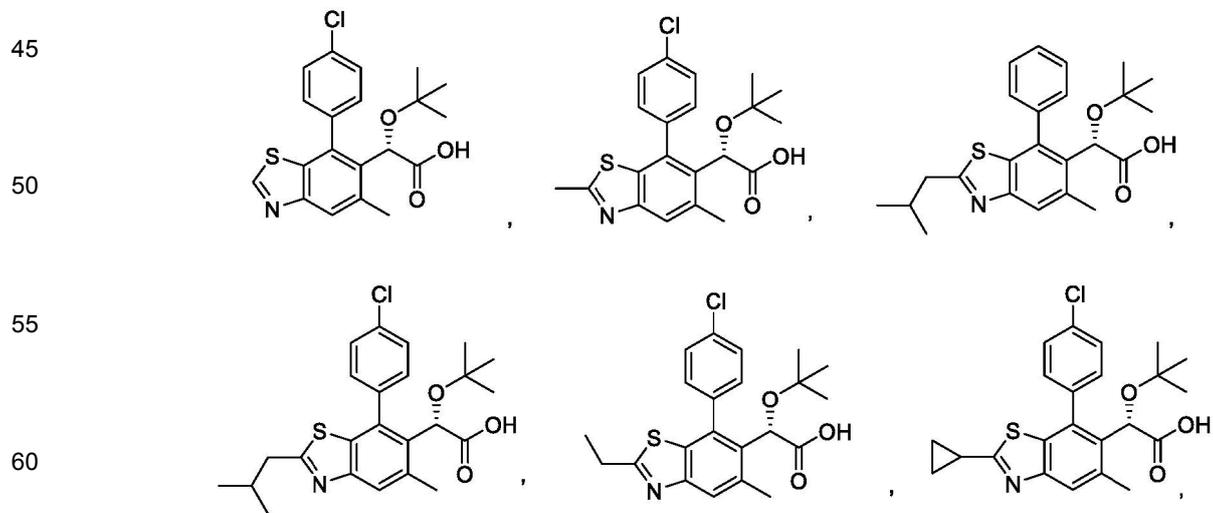
- 40 a) H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₃-C₇)carbociclo, heterociclo, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)-OR¹¹ y -OR¹¹, en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos Z¹¹ y en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alqueno, (C₂-C₆)alquino, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₃-C₇)carbociclo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde el arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos Z¹¹;
- 45 b) -N(R⁹)R¹⁰ y -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰; en donde cada R⁹ se selecciona independientemente de H, alquilo(C₁-C₆) y (C₃-C₇)cicloalquilo; y cada R¹⁰ se selecciona independientemente de R¹¹, -(C₁-C₆)alquilo-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹, en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alqueno, (C₂-C₆)alquino, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo;
- 50 c) -(C₂-C₆)alquino-(C₃-C₇)carbociclo, en donde el -(C₂-C₆)alquino-(C₃-C₇)carbociclo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹; y
- d) -NR_eR_f y -C(O)NR_eR_f.

[0169] Otro valor específico para R⁵ se selecciona de:



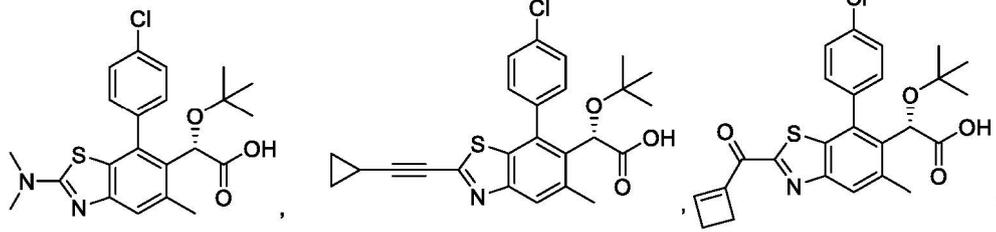


En una realización, los compuestos de Fórmula Ia se seleccionan de:

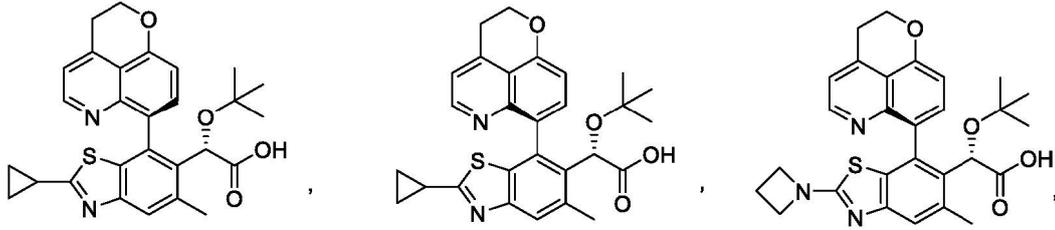


65

5

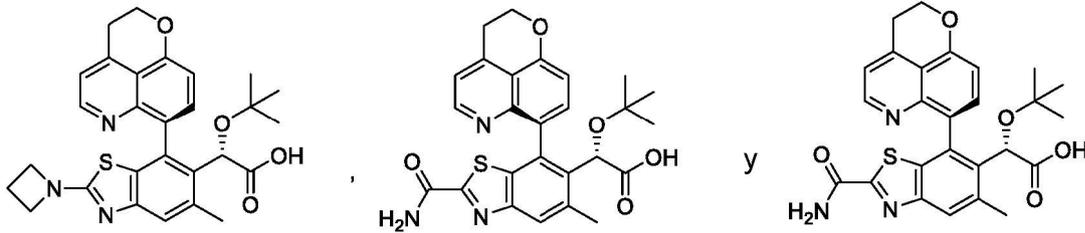


10



15

20



25

30

y sales de los mismos.

En una realización, los compuestos de fórmula la se seleccionan de:

35



40

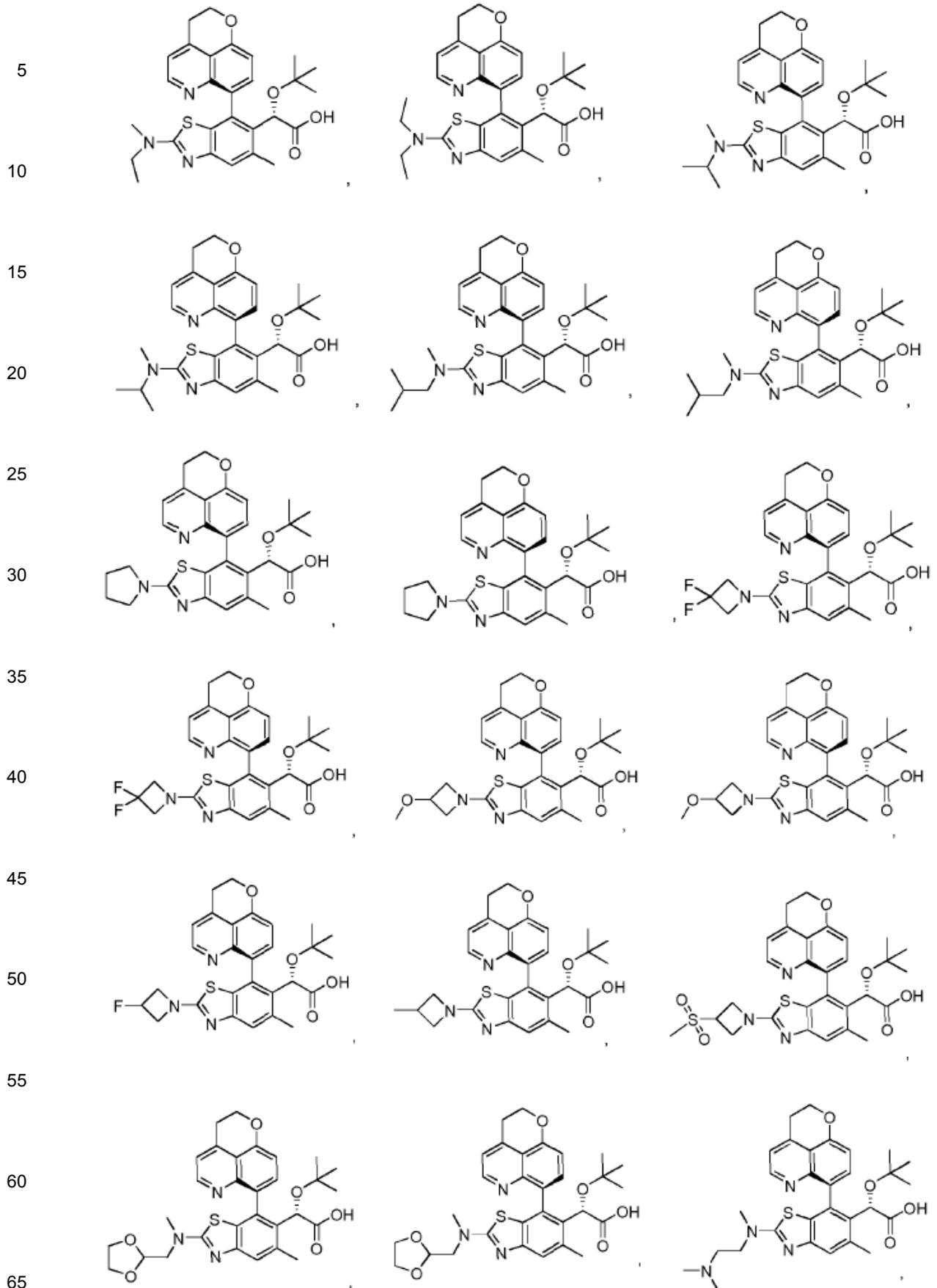
45

50

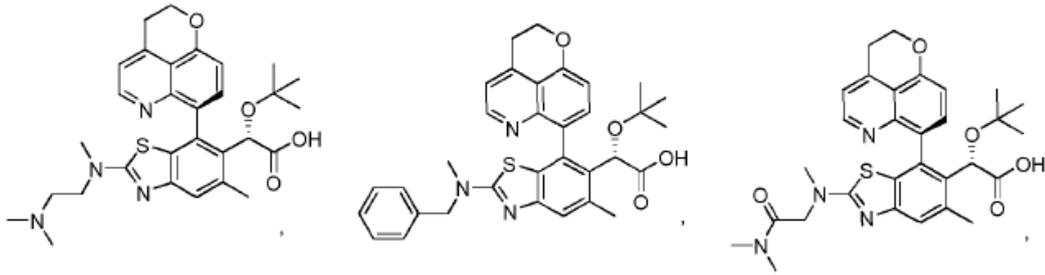
55

60

65

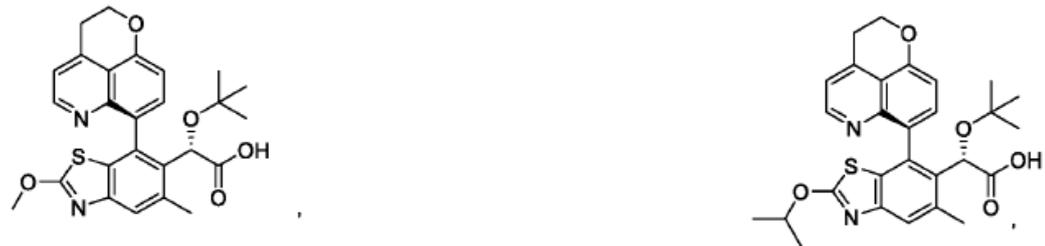


5



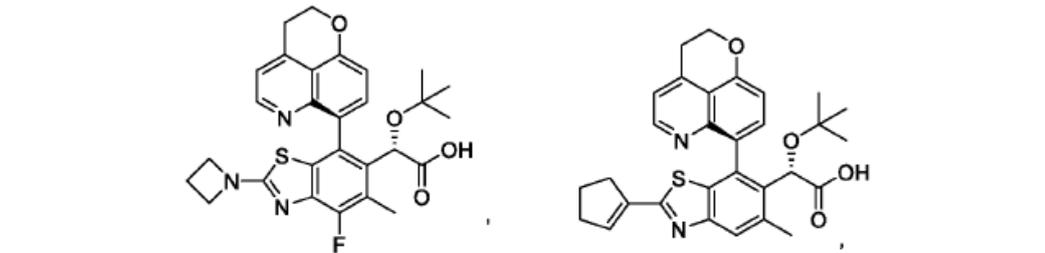
10

15



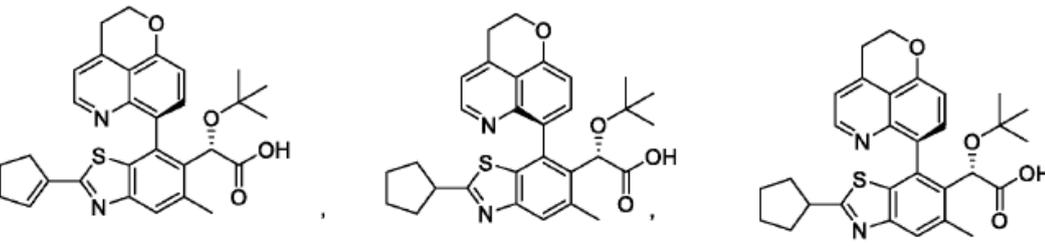
20

25



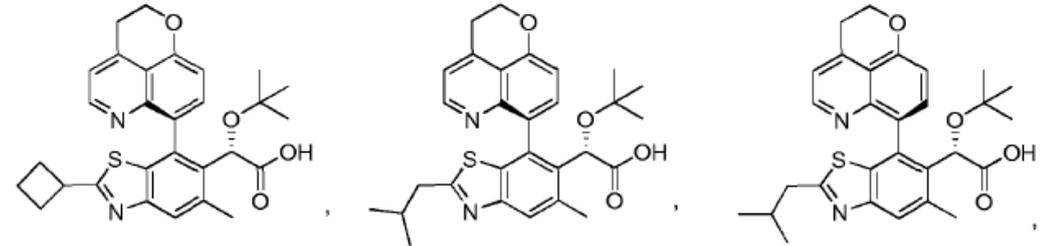
30

35



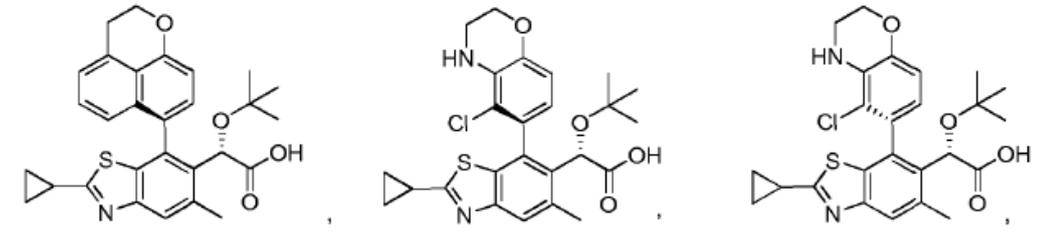
40

45



50

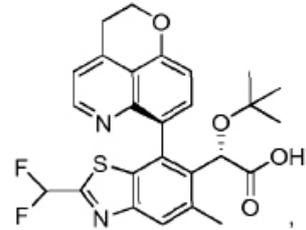
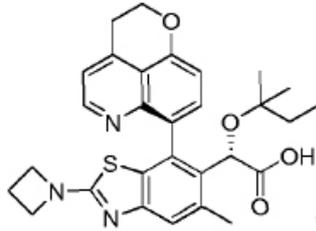
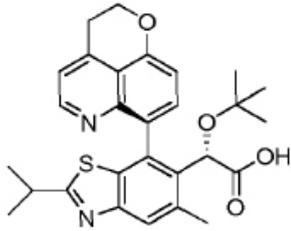
55



60

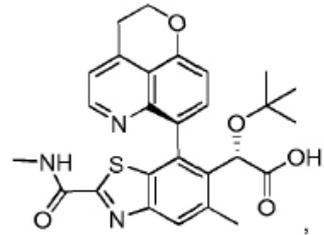
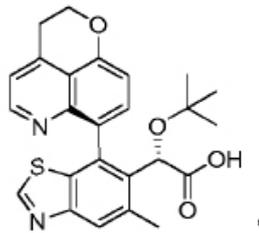
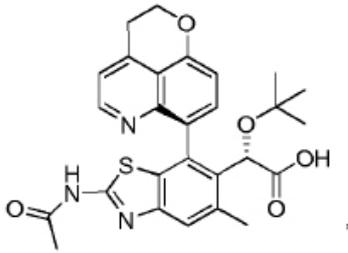
65

5



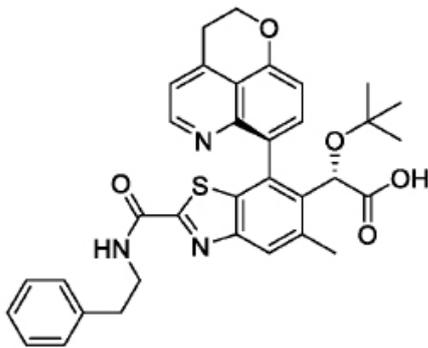
10

15

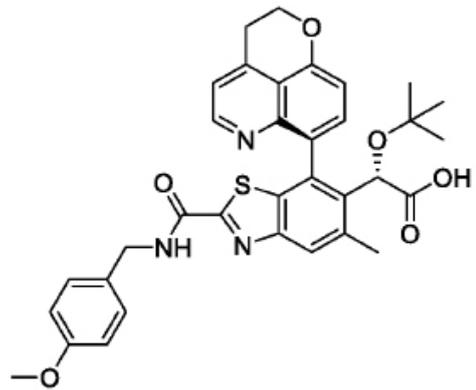


20

25



y



30

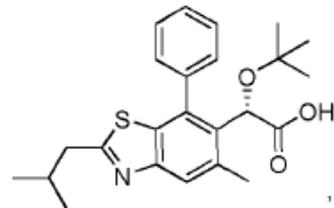
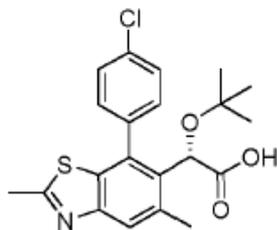
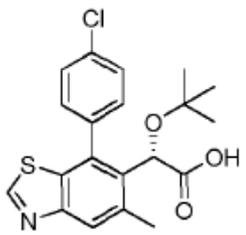
35

40

y sales de los mismos.

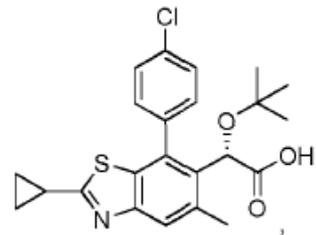
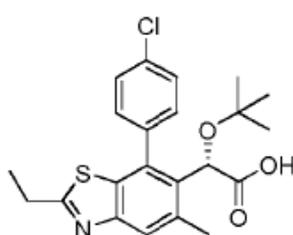
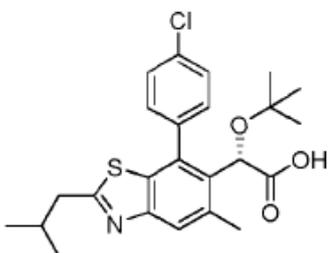
En una realización, los compuestos de fórmula la se seleccionan de:

45



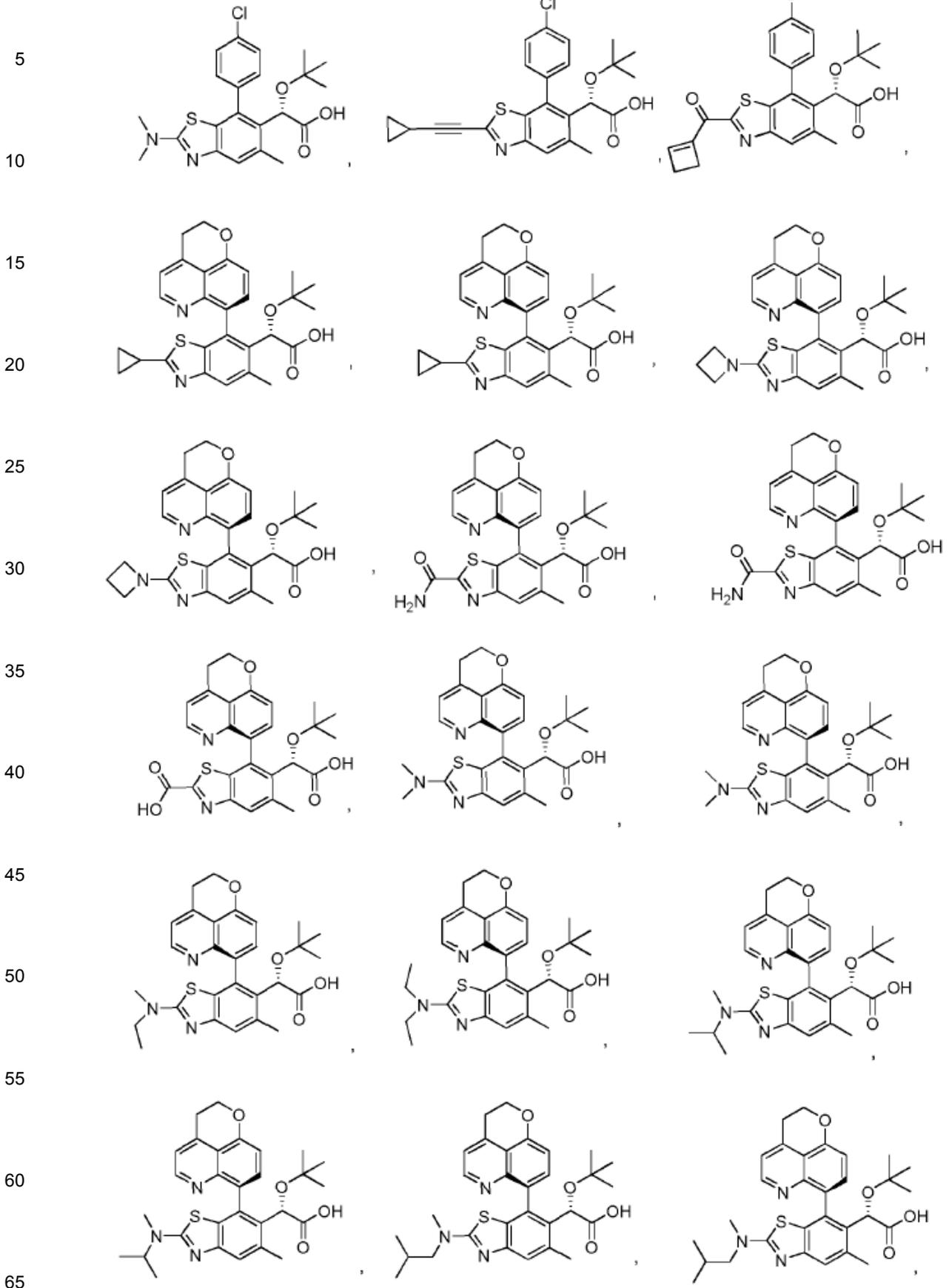
50

55

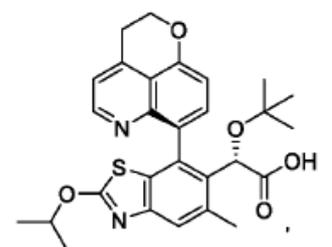
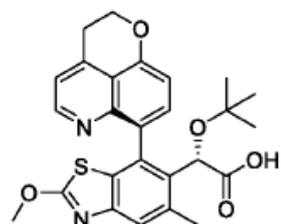
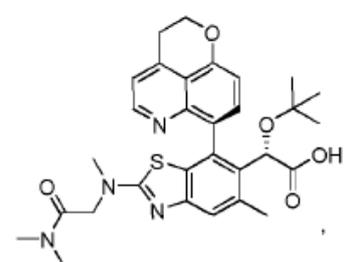
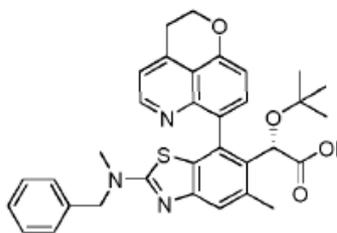
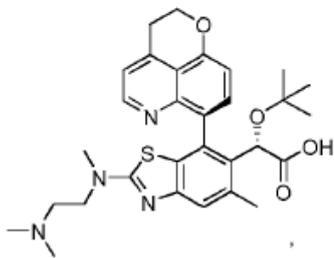
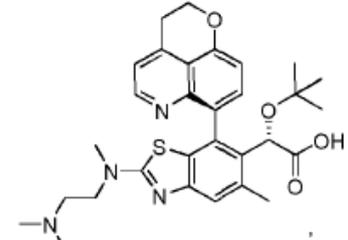
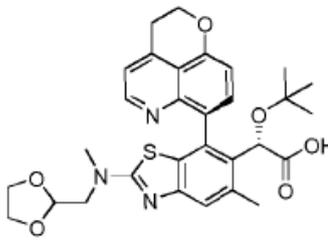
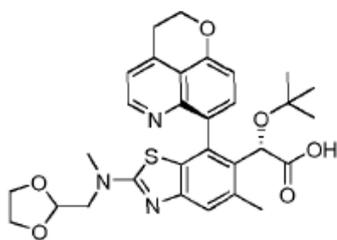
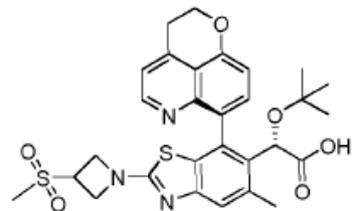
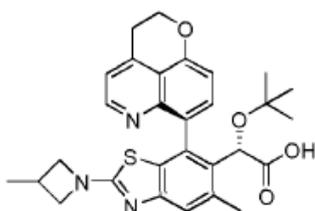
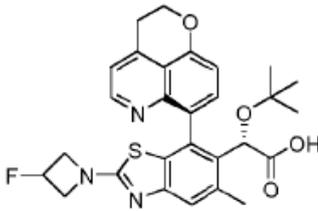
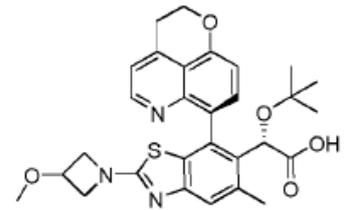
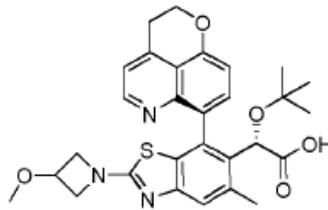
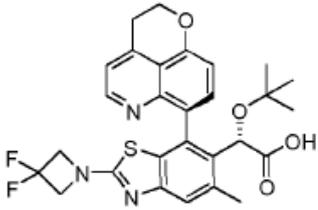
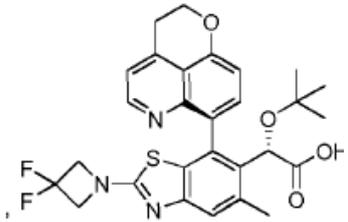
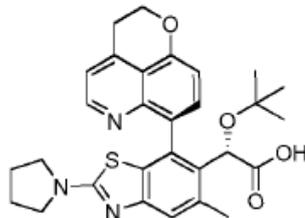
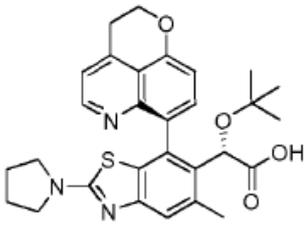


60

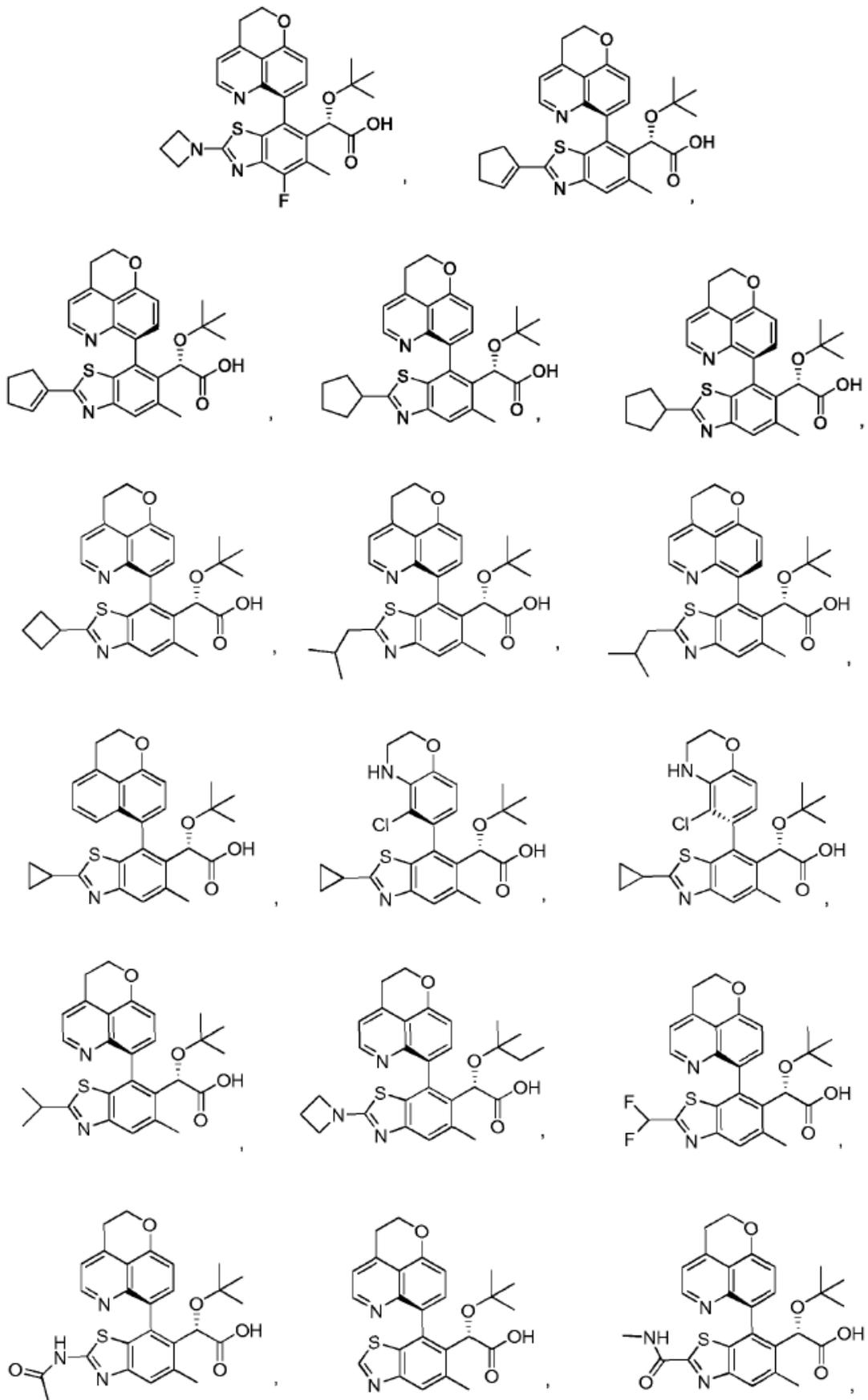
65

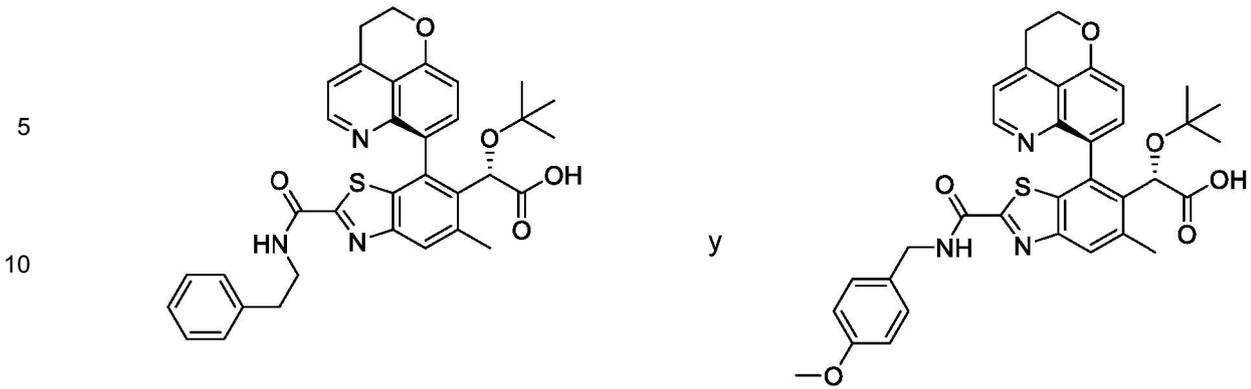


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



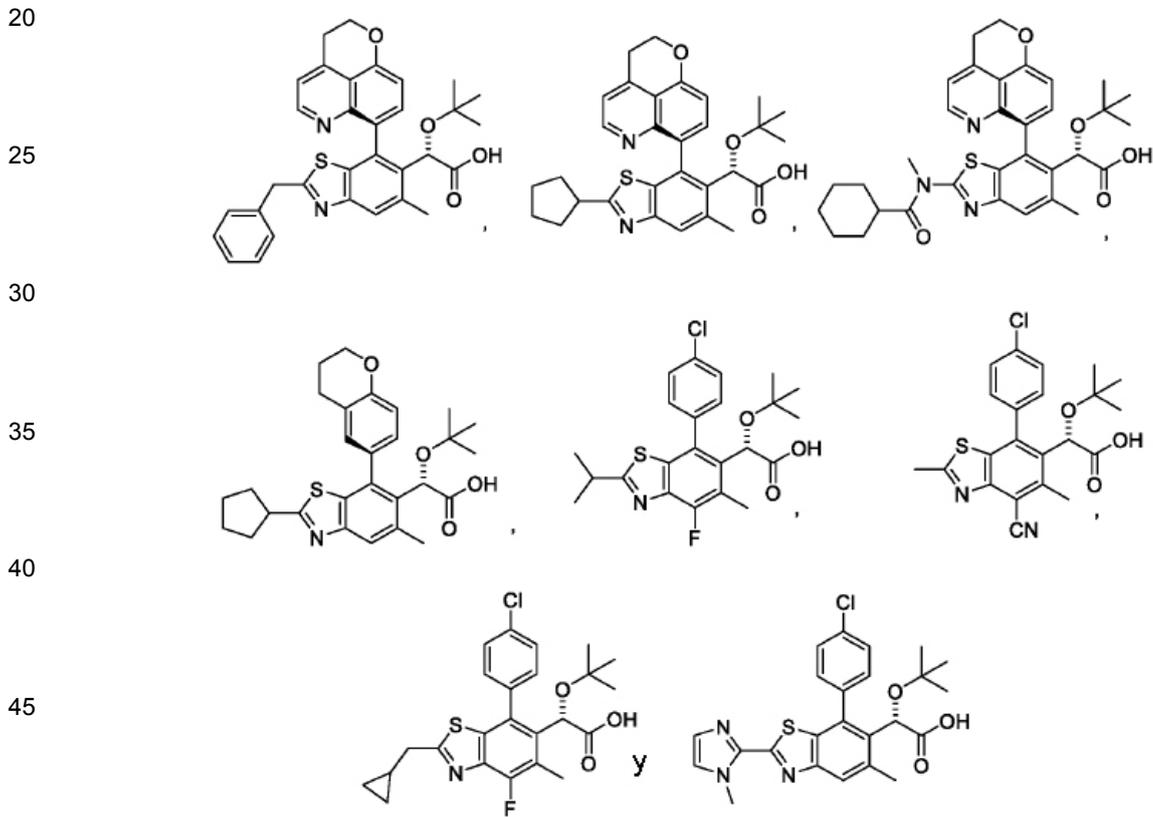
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65





y sales de los mismos.

En otra realización, los compuestos de fórmula I se seleccionan de:



y sales de los mismos.

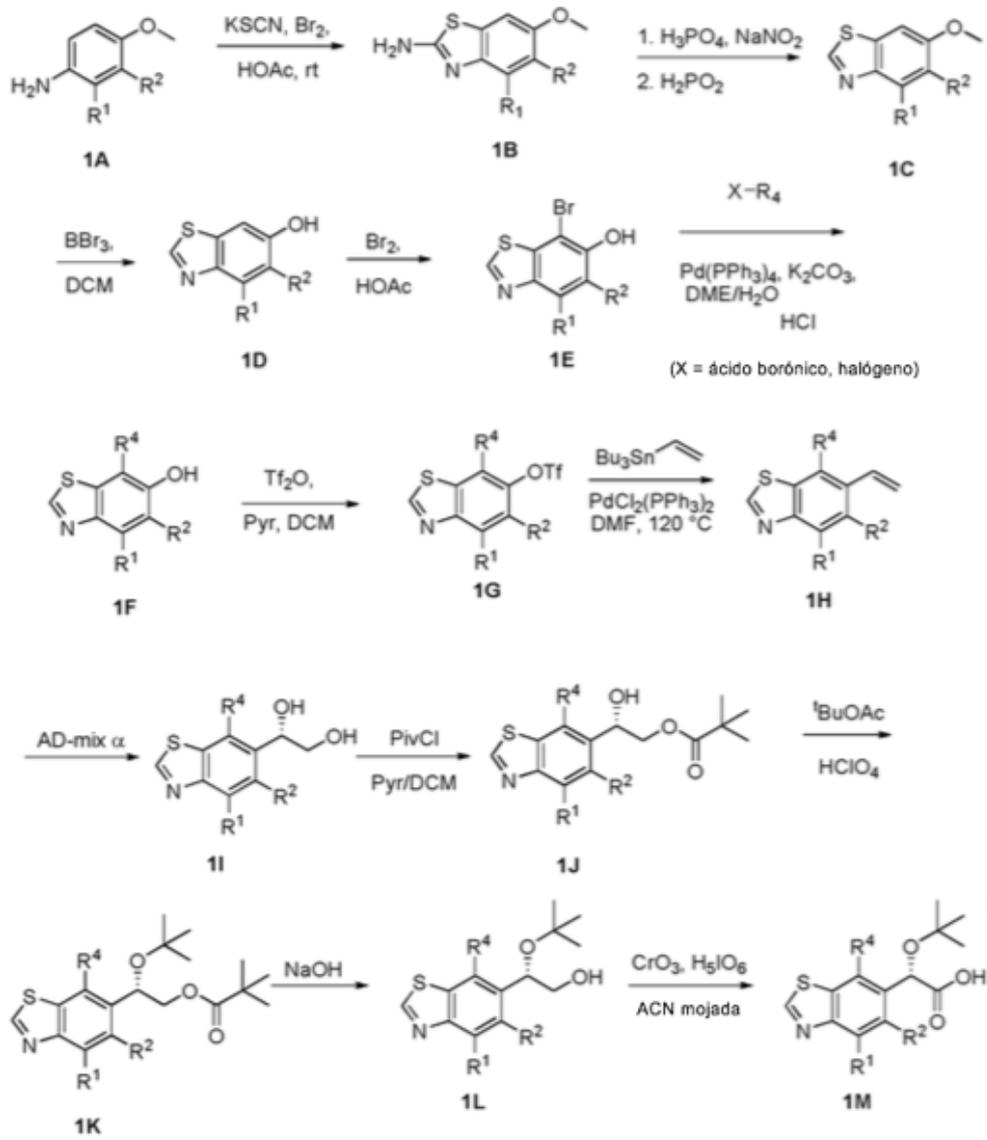
55 Procedimientos sintéticos generales

Los esquemas 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 se proporcionan como realizaciones adicionales de la invención e ilustran los métodos generales que se utilizaron para preparar compuestos de fórmula I y que se puede utilizar para preparar compuestos adicionales de fórmula I.

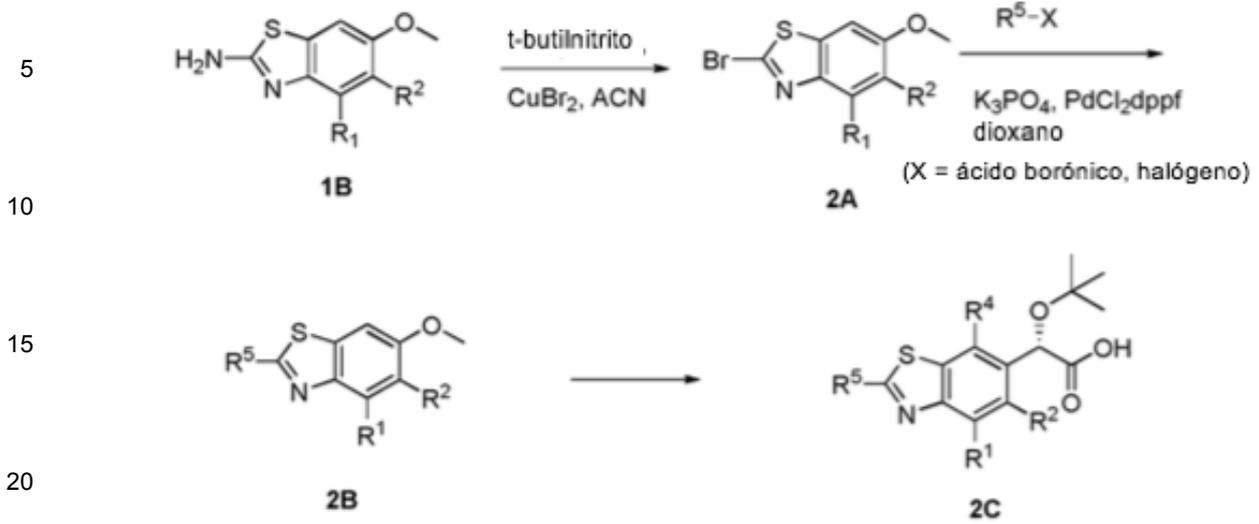
60

65

Esquema 1

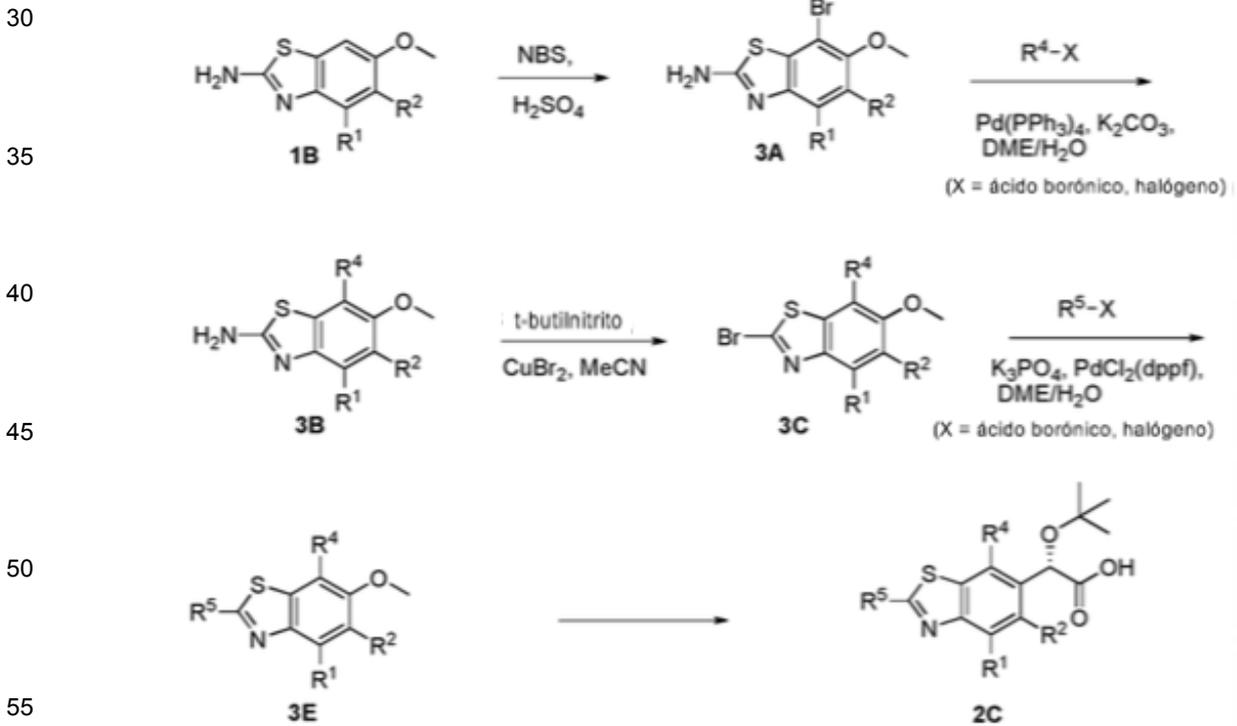


Esquema 2



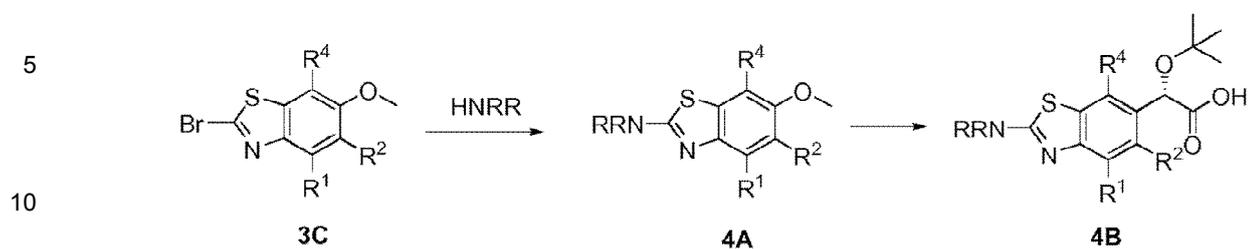
25 El intermedio benzotiazol **2B** se puede convertir en el compuesto final **2C** por los métodos utilizados para convertir **1C** a **1M** como se indica en el Esquema 1.

Esquema 3



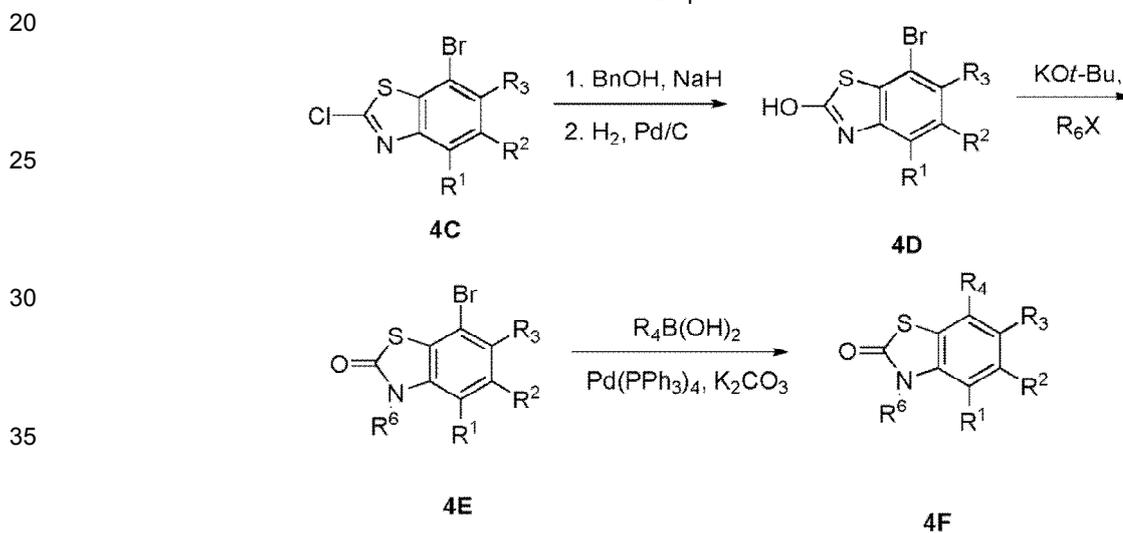
60 El intermedio benzotiazol **3E** se puede convertir en el compuesto final **2C** por los métodos utilizados para convertir **1C** a **1D** y **1F** a **1M** como se indica en el Esquema 1.

Esquema 4

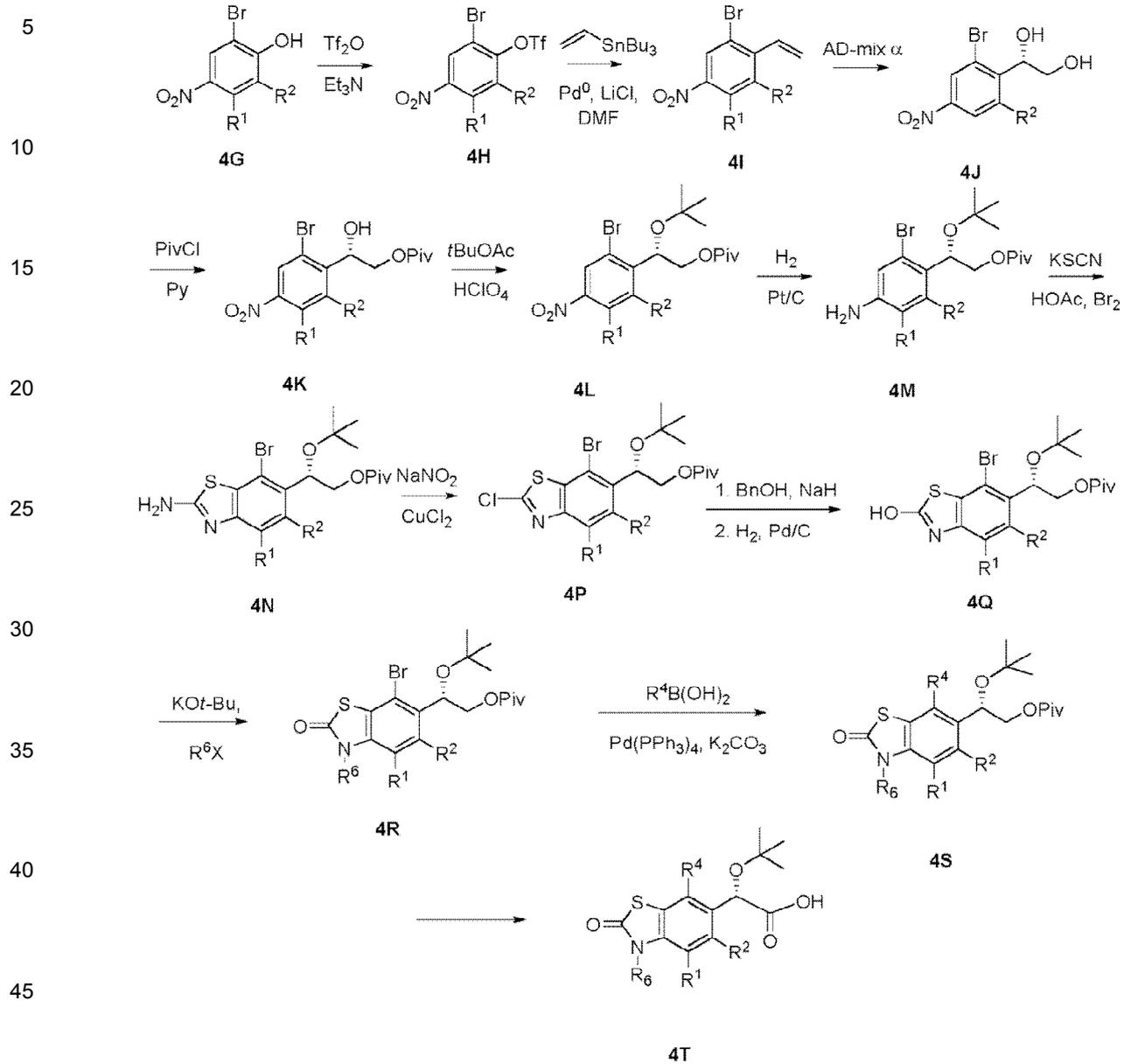


15 El intermedio benzotiazol **4A** se puede convertir en el compuesto final **4B** por los métodos utilizados para convertir **1C** a **1D** y **1F** a **1M** como se indica en el Esquema 1 en el que HNRR representa un $\text{HNR}^9\text{R}^{10}$, HNR_eR_f o un heterociclo (Cuando R y R tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo).

Esquema 5

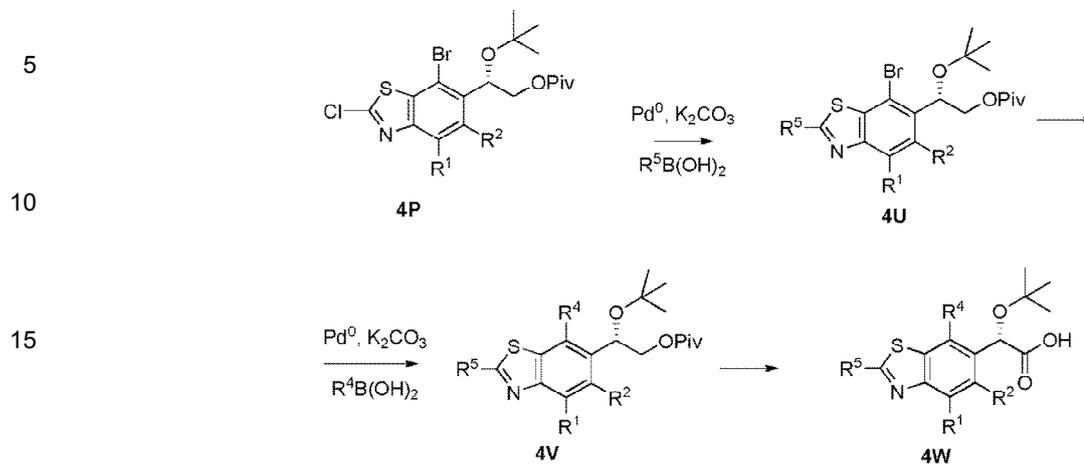


Esquema 6



El intermedio de benzotiazolina **4S** se pueden convertir en el compuesto final **4T** por los métodos utilizados para convertir **1C** a **1M** como se indica en el Esquema 1.

Esquema 7



El intermedio de benzotiazolina **4V** se puede convertir en el compuesto final **4W** por los métodos utilizados para convertir 1C a **1 M** como se indica en el esquema 1.

25 Profármacos

También se divulgan los profármacos de un compuesto de la invención. El término "profármaco" tal como se utiliza aquí, se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera un compuesto de la invención que inhibe la replicación del VIH ("el compuesto inhibidor activo"). El compuesto se puede formar a partir del profármaco como resultado de: (i) reacción química espontánea, (ii) reacción catalizada de enzima química, (iii) fotólisis, y/o (iv) reacción química metabólica.

"Resto de profármaco" se refiere a un grupo funcional lábil que se separa del compuesto inhibidor activo durante el metabolismo, sistémicamente, dentro de una célula, mediante hidrólisis, escisión enzimática, o mediante algún otro proceso (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krosggaard-Larsen y H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191). Las enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimática con los compuestos de profármaco de la invención incluyen, pero no se limitan a, amidasas, esterases, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas, y fosfasas. Restos de profármaco pueden servir para mejorar la solubilidad, absorción y lipofilicidad para optimizar la administración de fármacos, biodisponibilidad y eficacia. Un resto de profármaco puede incluir un activo metabolito o el propio fármaco.

Los restos de profármaco ejemplares incluyen los ésteres de aciloximetilo hidrolíticamente sensibles o lábiles $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{99}$ y carbonatos de aciloximetilo $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{99}$ donde R^{99} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, C_{1-6} alquilo sustituido, $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ arilo o $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ arilo sustituido. El éster de aciloxialquilo se usó primero como una estrategia de profármaco para ácidos carboxílicos y después aplicarse a fosfatos y fosfonatos por Farquhar et al. (1983) J. Pharm. Sci. 72: 24; también la patente de EE.UU. Nos. 4816570, 4968788, 5663159 y 5792756. Subsecuentemente, el éster de aciloxialquilo se usó para suministrar ácidos fosfónicos a través de las membranas celulares y para mejorar la biodisponibilidad oral. Una variante cercana del éster de aciloxialquilo, el éster de alcocarboniloxialquilo (carbonato), también puede mejorar la biodisponibilidad oral como un resto profármaco en los compuestos de las combinaciones de la invención. Un éster aciloximetilo ejemplar es pivaloiloximetoxi, (POM) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Un resto de profármaco de carbonato de aciloximetilo ejemplar es pivaloiloximetilcarbonato (POC) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

Se informó de ésteres de arilo de los grupos de fósforo, especialmente los ésteres de fenilo, para mejorar la biodisponibilidad oral (De Lombaert et al (1994) J. Med Chem 37: 498). Ésteres de fenilo que contienen un orto de éster carboxílico a un fosfato también han sido descritos (Khamnei y Torrence, (1996) J. Med Chem. 39: 4.109-4115). Ésteres de bencilo se reportan para generar ácidos fosfónicos padres. En algunos casos, los sustituyentes en la posición *orto* o *para* pueden acelerar la hidrólisis. Los análogos de bencilo con un fenol acilado o un fenol alquilado pueden generar el compuesto fenólico a través de la acción de enzimas, por ejemplo, esterases, oxidasas, etc., que a su vez se someten a escisión en el enlace C-O bencilico para generar el ácido fosfórico y un intermedio de medida de quinona. Ejemplos de esta clase de profármacos se describen por Mitchell et al. (1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 2345; Glazier WO 91/19721. Todavía otros profármacos bencilicos se han descrito que contienen un grupo que contiene éster carboxílico unido al metileno bencilico (Glazier WO 91/19721). Profármacos que contienen tio son reportados a ser útiles para el suministro intracelular de fármacos de fosfonato. Estos proésteres contienen

un grupo etilto en el que el grupo tiol está o bien esterificado con un grupo acilo o combinado con otro grupo tiol para formar un disulfuro. La desesterificación o reducción del disulfuro genera el intermedio de tio libre que posteriormente se descompone en el ácido fosfórico y episulfuro (Puech et al (1993) Antiviral Res., 22: 155-174; Benzaria et al (1996) J. Med. Chem. 39: 4958).

5

Terapia de combinación

En una realización, la invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para el tratamiento de una infección por VIH, para su uso en un método para tratar una infección por VIH.

10

En una realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, el agente terapéutico usado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier agente anti-VIH.

15

En una realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en la proteasa de compuestos inhibidores de VIH, inhibidores no nucleósidos VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos de VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gyp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de polimerización de la cápside, y otro fármaco para el tratamiento de VIH, y combinaciones de los mismos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20

25

En otra realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en:

30

(1) los compuestos de inhibición de proteasa del VIH seleccionados del grupo que consiste de amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL- 100, DG35 y AG¹859;

35

(2) inhibidores de VIH no nucleósidos de la transcriptasa inversa seleccionados del grupo que consiste en capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV -150, y TMC-120, rilpivireno, BILR 355 BS, VRX 840 773, e-453 061, y RDEA806;

40

(3) Inhibidores de nucleósidos VIH de la transcriptasa inversa seleccionados del grupo consistente en zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, 6 -FTC, D- d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina de tidoxilo, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, y fosalvudina de tidoxilo (anteriormente HDP 99.0003);

40

(4) Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH de seleccionado del grupo que consiste de tenofovir, tenofovir dis- oproxil fumarato, GS-7340 (Gilead Sciences), adefovir, dipivoxilo de adefovir, CMX-001 (Chimerix) o CMX-157 (Chi MERIX)

45

(5) Inhibidores de la integrasa de VIH seleccionados del grupo que consiste en curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, los derivados de ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster de ácido cafeico fenetilo, derivados de éster de ácido cafeico fenetilo, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, los derivados de la quercetina, S-1360, AR-177, L-870812 y L-870810, raltegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011 y dolutegravir;

50

(6) Inhibidores de gp41 seleccionan del grupo que consiste en enfuvirtida, sifuvirtide, FB006M, y TRI-1144;

(7) Inhibidor de CXCR4 AMD-070;

(8) Inhibidor de entrada SP01A;

(9) Inhibidor de gp120 BMS-488043;

55

(10) Inmunitina de inhibidor G6PD y NADH-oxidasa;

(11) inhibidores de CCR5 seleccionan del grupo que consiste en aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), y CCR5mAb004;

60

(12) otros fármacos para el tratamiento de VIH seleccionados del grupo que consiste de BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX- 355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), HRG214, fabricado, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 221 99007A- VIH, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889 y PA-1050040 (PA- 040).

60

En otra realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención, o una sal

65

farmacéuticamente aceptable, del mismo, se combina con dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de las clases de la proteasa de compuestos de inhibidores de VIH, inhibidores no nucleósidos de VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos de VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gyp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside y otro fármaco para el tratamiento de VIH. Los dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser de diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, o pueden seleccionarse a partir de diferentes clases de agentes terapéuticos.

10 En una realización, la invención proporciona un agente de combinación farmacéutica que comprende:

- a) un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- b) al menos un agente activo adicional que es adecuado para el tratamiento de una infección por VIH.

15 En otra realización, la invención proporciona un agente farmacéutico que comprende la combinación:

- a) un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y b) al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en compuestos inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos de VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de nucleótidos de VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gyp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside y otro fármaco para el tratamiento de VIH.

25 También es posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más de otros agentes terapéuticos activos en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea o secuencial a un paciente. La terapia de combinación se puede administrar como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede ser administrarse en dos o más administraciones.

30 También es posible la administración conjunta de un compuesto de la invención con uno o más de otros agentes terapéuticos activos. Co-administración de un compuesto de la invención con uno o más de otros agentes terapéuticos activos generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos activos, de modo que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos activos están presentes en el cuerpo del paciente.

35 La administración conjunta incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos de la invención antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más de otros agentes terapéuticos activos, por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención en una cuestión de segundos, minutos, o hora de la administración de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. Por ejemplo, una dosis unitaria de un compuesto de la invención puede administrarse primero, seguido en segundos o minutos mediante la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. Alternativamente, una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos se puede administrar primero, seguido de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención en cuestión de segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de un compuesto de la invención primero, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), mediante la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes activos terapéuticos. En otros casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos primero, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), mediante la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención.

50 La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y "efecto sinérgico", es decir, el efecto logrado cuando los ingredientes activos utilizados juntos es mayor que la suma de los efectos que los resultados de utilización de los compuestos por separado. Un efecto sinérgico puede lograrse cuando los ingredientes activos son: (1) co-formulados y administrados o entregados simultáneamente en una formulación combinada; (2) emitidos por la alternancia o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por algún otro régimen. Cuando se entrega en la terapia de alternancia, un efecto sinérgico puede lograrse cuando los compuestos se administran o se entregan de forma secuencial, por ejemplo, en comprimidos separados, píldoras o cápsulas, o por diferentes inyecciones en jeringas separadas. En general, durante la terapia de alternancia, una dosificación eficaz de cada ingrediente activo se administra de forma secuencial, es decir, en serie, mientras que en la terapia de combinación, dosis efectivas de dos o más ingredientes activos se administran conjuntamente.

60 En otra realización adicional, la presente solicitud describe un método para tratar una infección por VIH que comprende administrar a un paciente en necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que

65

consiste en compuestos inhibidores de VIH de proteasa, inhibidores no nucleósidos de VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos de VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de polimerización de la cápside, y otros fármacos para el tratamiento de VIH.

En otra realización más, la presente solicitud describe un método para tratar una infección por VIH que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en:

(1) compuestos de inhibición del VIH de proteasa seleccionados del grupo que consiste de amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL- 100, DG35 y AG'859;

(2) inhibidores no nucleósidos de VIH de la transcriptasa inversa seleccionados del grupo que consiste en capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV -150, y TMC-120, rilpivireno, BILR 355 BS, VRX 840 773, e-453 061, y RDEA806;

(3) inhibidores nucleósidos de VIH de la transcriptasa inversa seleccionado del grupo consistente en zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, \pm -FTC, D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, tidoxilo de fozivudina, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, y tidoxil fosalvudina (anteriormente HDP 99.0003),;

(4) inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH seleccionado del grupo que consiste de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, GS-7340 (Gilead Sciences), adefovir, dipivoxilo de adefovir, CMX-001 (Chimerix) o CMX-157 (Chi MERIX)

(5) inhibidores de la integrasa de VIH seleccionados del grupo que consiste en curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster de fenetilo de ácido cafeico, derivados de éster de ácido cafeico fenetilo, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de la quercetina, S-1360, AR-177, L-870812 y L-870810, raltegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011 y dolutegravir;

(6) inhibidores de gp41 seleccionados del grupo que consiste en enfuvirtida, sifuvirtide, FB006M, y TRI-1144;

(7) inhibidor de CXCR4 AMD-070;

(8) inhibidor de entrada SP01A;

(9) inhibidor de gp120 BMS-488043;

(10) inmunitina de inhibidor G6PD y NADH-oxidasa;

(11) inhibidores de CCR5 seleccionados del grupo que consiste en aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), y CCR5mAb004;

(12) otros fármacos para el tratamiento de VIH seleccionados del grupo que consiste de BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX- 355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), HRG214, fabricado, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 221 99007A- VIH, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889 y PA-1050040 (PA- 040).

45 Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de esta invención se formulan con vehículos y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica ordinaria. Los comprimidos contendrán excipientes, deslizantes, cargas, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y cuando se destine a la entrega por otra forma que la administración oral generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes tales como los expuestos en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero ordinariamente es de aproximadamente 7 a 10.

Si bien es posible que los ingredientes activos se administren solos puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones, tanto para uso veterinario como para uso humano, de la invención comprenden al menos un ingrediente activo, como se ha definido anteriormente, junto con uno o más vehículos aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de los mismos.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para las vías de administración anteriores. Las formulaciones pueden convenientemente presentarse en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en

Remington Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos incluyen la paso de poner en asociación el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo uniforme e íntimamente en asociación el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite-en-agua o una emulsión líquida de aceite en agua. El ingrediente activo también se puede administrar como un bolo, electuario o pasta.

Un comprimido se hace mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden hacer moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden estar opcionalmente recubiertos o ranurados y opcionalmente se formulan para proporcionar liberación lenta o controlada del ingrediente activo del mismo.

Para la administración al ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica que contiene el ingrediente activo en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 a 20% en peso (incluyendo ingrediente activo en un rango entre 0,1% y 20% en incrementos de 0,1% p/w tal como 0,6% en peso, 0,7% en peso, etc.), preferiblemente 0,2 a 15% en peso y lo más preferiblemente 0,5 a 10% en peso. Cuando se formulan en un ungüento, los ingredientes activos pueden emplearse con parafínica o una base de pomada miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base de crema aceite-en-agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos 30% en peso de un alcohol polihídrico, es decir un alcohol que tiene dos o más grupos de hidroxilo tales como propilenglicol, butano 1,3 diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que mejora la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida por ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender meramente un emulsionante (conocido de otra manera como emulgente), deseablemente comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa y un aceite. Preferiblemente, un emulsionante hidrófilo se incluye junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsionante con o sin estabilizante constituyen la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones de crema.

Los emulgentes y estabilizantes de emulsión adecuados para uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y sulfato de laurilo de sodio.

La elección de aceites o grasas adecuadas para la formulación se basa en conseguir las propiedades cosméticas deseadas. La crema debe ser preferiblemente un producto no graso, que no manche y lavable con consistencia adecuada para evitar fugas de los tubos u otros recipientes. Cadena lineal o ramificada, ésteres de alquilo mono- o dibásicos tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP se pueden utilizar, siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Estos se pueden usar solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, se utilizan lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención comprenden uno o más compuestos de la invención junto con vehículos o excipientes aceptables uno o más vehículos farmacéuticamente y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método deseado de administración. Cuando se usa para uso oral para suspensiones ejemplares, comprimidos, trociscos, pastillas, acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires se pueden preparar. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes, incluyendo agentes

edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación palatable. Los comprimidos que contienen el ingrediente activo en mezcla con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable que son adecuados para la fabricación de comprimidos son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como calcio o carbonato de sodio, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y, como almidón de maíz, o ácido alginico; agentes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o acacia vinculante; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas incluyendo microencapsulación para retrasar la disgregación y adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Las formulaciones para uso oral pueden también presentarse como cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite medio, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, metilcelulosa de hidroxipropilo, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma de acacia, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido de origen natural (*por ejemplo*, lecitina), una condensación de producto de un óxido de alquileno con un ácido graso (*por ejemplo*, estearato de polioxitileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (*por ejemplo*, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (*por ejemplo*, monooleato de polioxitilensorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como etilo o n-propilo p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes se pueden añadir para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión, y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y de suspensión se ejemplifican por los descritos anteriormente. Excipientes adicionales, *por ejemplo* edulcorantes, aromatizantes y agentes colorantes, también pueden estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábica y goma de tragacanto, fosfátidos naturales, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxitileno de sorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y aromatizantes. Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un aromatizante o un agente colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en la forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa o inyectable estéril oleaginosa. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente parenteralmente aceptable no tóxico o disolvente, tal como una solución en 1,3-butano-diol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites fijos, estériles, convencionalmente se pueden emplear como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando se puede emplear incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico se pueden usar asimismo en la preparación de inyectables.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material portador para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo,

una formulación de liberación en el tiempo destinada a la administración oral a seres humanos puede contener de aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de material portador que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% de las composiciones totales (peso :peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a la infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución con el fin de que la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h puede ocurrir.

Las formulaciones adecuadas para administración en el ojo incluyen gotas oculares en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está presente preferiblemente en tales formulaciones en una concentración de 0,5 a 20%, ventajosamente 0,5 a 10%, particularmente aproximadamente 1,5% en peso.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 0,1 a 500 micras (incluyendo tamaños de partícula en un rango entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos de micrómetros, tales como 0,5, 1, 30 micrones, 35 micrones, etc.), que se administra mediante inhalación rápida a través del pasaje nasal o mediante inhalación a través de la boca con el fin de llegar a los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para la administración de aerosol o de polvo seco se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen además del ingrediente activo, vehículos tales como se conocen en la técnica por ser apropiados.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones se presentan en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en un estado liofilizado (liofilizado) que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis diaria o unidad de subdosis diaria, como se ha indicado anteriormente, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se ha definido anteriormente junto con un vehículo veterinario.

Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son de otro modo inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar oralmente, parenteralmente o por cualquier otra vía deseada.

Los compuestos de la invención también pueden formularse para proporcionar una liberación controlada del ingrediente activo para permitir una dosificación menos frecuente o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad del ingrediente activo. Por consiguiente, la invención también proporciona composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención formulado para la liberación sostenida o controlada.

La dosis efectiva de ingrediente activo depende al menos la naturaleza de la afección a tratar, la toxicidad, si el compuesto se está utilizando profilácticamente (dosis más bajas), el método de entrega, y la formulación

farmacéutica, y será determinada por el clínico usando estudios de escalada de dosis convencionales.

Rutas de administracion

5 Uno o más compuestos de la invención (en adelante referidos como los ingredientes activos) se administran por cualquier vía apropiada para la condición a tratar. Las vías adecuadas incluyen la oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), (subcutánea incluyendo, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural) vaginal y parenteral, y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar con por ejemplo la condición del receptor. Una ventaja de los compuestos de esta invención es que son oralmente biodisponibles y se pueden dosificar por vía oral.

Las propiedades antivirales de un compuesto de la invención se pueden determinar usando el Ensayo A descrito a continuación.

15 Prueba A: Los ensayos antivirales en células MT4

Para el ensayo antiviral utilizando células MT-4, 0,4 µl de concentración de ensayo 189x de compuesto diluido en serie en DMSO de 3 veces se añadió a 40 µl de medio de crecimiento celular (RPMI 1640, 10% FBS, 1% penicilina/estreptomycin, 1% L-glutamina, 1% HEPES) en cada pocillo de placas de 384 pocillos de ensayo (10 concentraciones) por cuadruplicado.

Alícuotas de 1 ml de células 2x10e6 MT-4 se pre-infectaron durante 1 y 3 horas respectivamente, @ 37°C con 25 uL (MT4) o de cualquiera de medio de crecimiento celular (maqueta infectada) o una dilución fresca 1:250 de una reserva ABI concentrada VIH-IIIb (0,004m.o.i de células MT4). Las células infectadas y no infectadas se diluyen en medio de crecimiento celular y se añade 35 uL de 2000 (para MT4) células a cada pocillo de las placas de ensayo.

Las placas de ensayo se incubaron a continuación en una incubadora a 37°C. Después de 5 días de incubación, 25 µl de reactivo CellTiter-Glo™ concentrado 2X (catálogo # G7573, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI) se añadió a cada pocillo de la placa de ensayo. La lisis celular se llevó a cabo mediante incubación a temperatura ambiente durante 2-3 minutos y después quimioluminiscencia se lee usando el lector Envision (PerkinElmer).

Los compuestos de la presente invención demuestran actividad antiviral en este ensayo (ensayo A) como se representa en la tabla siguiente. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de la proliferación del virus del VIH, el tratamiento del SIDA o retrasar la aparición de los síntomas del SIDA o ARC.

Los compuestos 68, 71, 72, 73 y 74 son compuestos de referencia.

Número compuesto	EC50 (nM)
5L	2950
7	257
8K	641
9	118
10	121
12	113
14	718
14b	480
21	14,9
22	170
35	12.7
36	6211
40	722
41	923
42	10,3
43	5090
44	18.7
45	67,0
46	16,8
47	26500
48	67,0

(continúa)

	Número compuesto	EC50 (nM)
5	49	13300
	50	52,8
	51	5250
	52	53,4
	53	37500
10	54	274
	55	53000
	56	62,4
	57	147
	58	3520
15	59	149
	60	34510
	61	987
	62	4880
20	63	351
	64	53000
	66	22,5
	68	292
	70	80,8
25	71	984
	72	29,8
	73	52,2
	74	650
30	76	26
	78	726
	79	45900
	80	136
	81	27400
35	82	40,2
	83	93,2
	84	14900
	85	66,4
40	86	61,7
	87	1570
	88	13,3
	89	36,6
	92	353
45	93	1420
	95	655
	97	1240
	98	2510
50	99	560

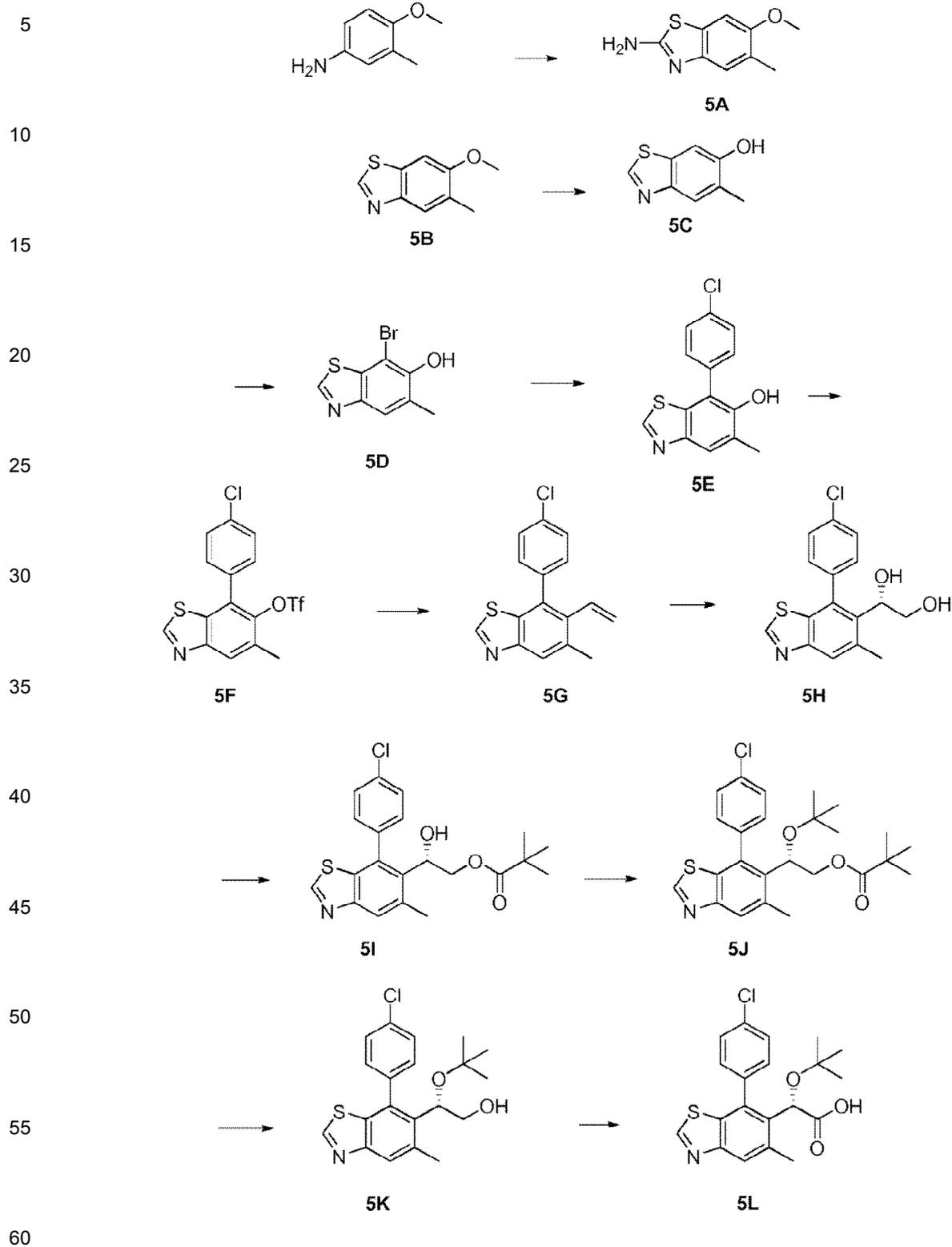
En ciertas realizaciones, los compuestos demuestran una CE50 de <50 µm. En ciertas realizaciones, los compuestos demuestran una CE50 de <30 µm. En ciertas realizaciones, los compuestos demuestran una CE50 de <10 µm. En ciertas realizaciones, los compuestos demuestran una CE50 de <1 µm.

Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de acuerdo con y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o de si hay presentes vehículos farmacéuticos, así como del tipo de formulación y modo de administración empleado, y tales variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan de acuerdo con la práctica de la presente invención.

La invención se ha descrito con referencia a diversas realizaciones y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, se debe entender que muchas variaciones y modificaciones pueden hacerse sin salirse del espíritu y alcance de la invención.

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes Ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1: Preparación terc-butoxi-[7-cloro-5-(4-cloro-fenilo)-quinolina-6-il -2-metilo]-acético (**5L**):



(S)-2-terc-butoxi-2-(7-(4-clorofenilo)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**5L**): una solución madre de ácido periódico/trióxido de cromo se preparó de acuerdo con el documento WO 99/52850 mediante la disolución de ácido periódico (11,4 g, 50,0 mmol) y trióxido de cromo (23 mg, 1,2 mol%) en acetonitrilo húmedo (0,75% H₂O) a un volumen de 114 mL. Esta solución madre (0,090 ml) se añadió a una solución de (S)-2-terc-butoxi-2-(7-(4-

clorofenilo)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il) etanol (**5K**) (5 mg, 0,013 mmol) en acetonitrilo húmedo (1,0 ml, 0,75% de H₂O) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas a 0°C. A continuación, se añadió más solución madre (0,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (Gemini, 10 a 95% ACN/H₂O + 0,1% TFA). Producto liofilizó para dar un polvo blanco. ¹H-RMN: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 9,06 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57-7,42 (m, 4H), 5,16 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 0,86 (s, 9H). CLEM-ESI⁺: calculado para C₂₀H₂₀ClNO₃S: 390,0 (M + H⁺); Encontrado: 390,1 (M + H⁺).

Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-(7-(4-clorofenilo)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il) etanol (**5K**) :

10 Paso 1.

Preparación de 6-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol-2-amina (**5A**): A una solución de 4-metoxi-3-metilbencenammina-(1,05 g, 7,66 mmol) en ácido acético (30 ml) a 0°C, con agitación KSCN pesada. La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 45 min. La reacción se enfrió a 0°C y se añadió bromo gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se recogió, se lavó con ácido acético, diclorometano, un mínimo de agua y se secó a alto vacío para dar el producto como sólido de color amarillo marrón. CLEM-ESI⁺: calculado para C₉H₁₀N₂OS: 195,0 (M + H⁺); Encontrado: 195,1 (M + H⁺).

20 Paso 2.

Preparación de 6-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol (**5B**): A una solución de 6-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol-2-amina (**5A**) (1,24 g, 6,42 mmol) en H₃PO₄ (5 ml) a 0°C, se añadió de NaNO₂ (2,2 g, 32 mmol) en cantidad mínima de agua. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 min. La mezcla de reacción se transfirió a ácido hipofosforoso enfriado (50%, 5 ml) y se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente hasta que cesa la evolución gaseosa. Na₂CO₃ sólido se añadió para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, concentró y purificó por columna de gel de sílice (0 a 100% de acetato de acetona tate/hexanos). CLEM-ESI⁺: calculado para C₉H₉NOS: 180,0 (M+H⁺); Encontrado: 180,1 (M+H⁺).

30 Paso 3.

Preparación de 5-metilbenzo[d]tiazol-6-ol (**5C**): A una suspensión de 6-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol (**5B**) (160 mg, 0,89 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 1,8 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución saturada de NaHCO₃, se extrajo con diclorometano y MeOH. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, concentró y purificó por columna de gel de sílice (0 a 100% de acetato de etilo/hexanos). CLEM-ESI⁺: calculado para C₈H₇NOS: 166,0 (M+H⁺); Encontrado: 166,2 (M+H⁺).

40 Paso 4.

Preparación de 7-bromo-5-metilbenzo[d]tiazol-6-ol (**5D**): A una suspensión de 5-metilbenzo[d]tiazol-6-ol (**5C**) (140 mg, 0,84 mmol) en ácido acético (5 ml), se añadió bromo (40 µl) lentamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se recogió, se lavó con ácido acético, agua y se secó a alto vacío. CLEM-ESI⁺: calculado para C₈H₆BrNOS: 244,0 (M+H⁺); Encontrado: 244,1 (M+H⁺).

45 Paso 5.

Preparación de 7-(4-clorofenilo)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-ol (**5E**): La mezcla de reacción de 7-bromo-5-metilbenzo[d]tiazol-6-ol (**5D**) (90 mg, 0,37 mmol), ácido borónico 4-clorofenilo (86 mg, 0,55 mmol), Pd (PPH₃)₄ (40 mg, 0,037mmol), K₂CO₃ (153 mg, 1,11 mmol) en 1,2-dimetoxietano (1 ml)/H₂O (0,5 ml) se calentó a 110°C en el microondas durante 10 min. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, concentró y purificó por columna de gel de sílice (0 a 100% de acetato de etilo/hexanos). CLEM-ESI⁺: calculado para C₁₄H₁₀ClNOS: 276,0 (M+H⁺); Encontrado: 276,2 (M+H⁺).

55 Paso 6.

Preparación de 7-(4-clorofenilo)-5-metil-6-vinilbenzo[d]tiazol (**5G**): A una solución de 7-(4-clorofenilo)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-ol (**5E**) (107 mg, 0,39 mmol) en diclorometano (3 ml)/piridina (1 ml) a 0°C, se añadió anhídrido de ácido de trifluorometanosulfonilo (130 µl, 0,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Después la reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada NaHCO₃, se extrajo por acetate etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró para dar 7-(4-clorofenilo)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-ilo (**5F**) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

7-(4-clorofenilo)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-ilo (**5F**) desde arriba de reacción se disolvió en DMF (3 ml). Tributiviniltina (130 µl), PdCl₂ (PPH₃)₂ (27 mg, 0,039 mmol) y LiCl (49 mg, 1,17 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a 120°C en el microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se

lavó con solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, concentró y purificó por columna de gel de sílice (0-50% de acetato de etilo/hexanos). CLEM-ESI⁺: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{CLN}$: 286,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 286,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 Paso 7.

Preparación de (S)-1-(7-(4-clorofenilo)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il) etano-1,2-diol (**5H**): una mezcla bifásica de AD mezcla- α (1,5 g) en terc-butanol (5 ml)/ H_2O (5 ml) se enfrió a 0°C y 7-(4-clorofenilo)-5-metilo-6-vinilbenzo[d]tiazol (**5G**) (0,050 g, 0,175 mmol) fue añadido. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 0°C . Se añadió sulfito de sodio (1,5 g) a 0°C , después se elevó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min para dar una mezcla blanca. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y H_2O . Se extrajo con acetato de etilo (3x) y la capa orgánica combinada se secó (MgSO_4), se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 0 a 100% acetato de etilo/hexanos) para dar el producto.

CLEM-ESI⁺: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}^{14}\text{ClNO}_2\text{S}$: 320,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 320,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15

Paso 8.

Preparación de (S)-2-(7-(4-clorofenilo)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-pivalato de hidroxietilo (**5I**): A una solución de (S)-1-(7-(4-clorofenilo)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)etano-1,2-diol (**5H**) (0,018 g, 0,056 mmol) en piridina (0,5 ml)/diclorometano (1 ml) se añadió cloruro de trimetilacetilo (0,010 ml, 0,081 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se añadió a temperatura ambiente y cloruro de trimetilacetilo adicional (0,020 ml, 0,081 mmol) y se dejó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió más cloruro de trimetilacetilo (0,030 ml, 0,242 mmol) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, se secó (MgSO_4), se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 0 a 50% de acetato de etilo/hexanos). CLEM-ESI⁺: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3\text{S}$: 404,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 404,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25

Paso 9.

Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-(7-(4-clorofenilo)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il) pivalato de etilo (**5J**): Una solución de (S)-2-(7-(4-clorofenilo)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-hidroxietilo pivalato de (**5I**) (0,016 g, 0,040 mmol) y ácido perclórico, 70% (6 μl , 0,1 mmol) en acetato terc-Butilo (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio sólido (0,05 g) durante 1 h. Se añadió solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO_4), se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 0 a 50% acetato de etilo/hexanos). CLEM-ESI⁺: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClNO}_3\text{S}$: 460,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 460,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

35

Paso 10.

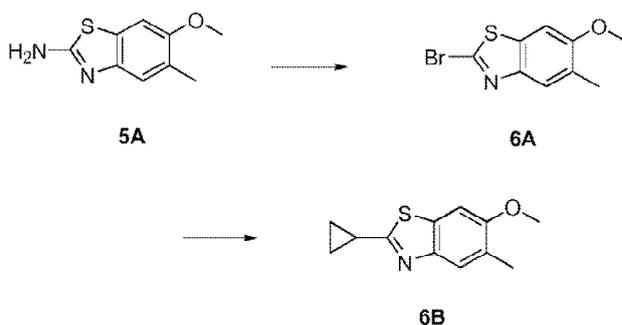
Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-(7-(4-clorofenilo)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)etanol (**5K**): A una solución de (S)-2-terc-butoxi-2-(7-(4-clorofenilo)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il) pivalato de etilo (**5J**) (8 mg, 0,0174 mmol) en MeOH (0,5 ml) y THF (1 ml) se añadió hidróxido de sodio (2 M, 0,1 ml, 0,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa volvió a extraer con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se secó (MgSO_4), se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 0 a 50% de acetato de etilo/hexanos). CLEM-ESI⁺: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2\text{S}$: 376,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 376,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

40

45

Ejemplo 2: Preparación de 2-ciclopropilo-6-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol (**6B**).

50



Paso 1.

65

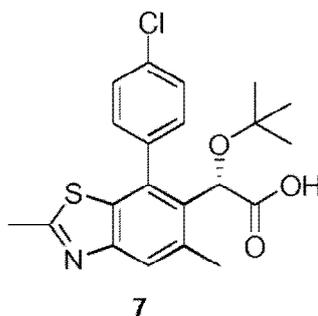
A una solución de 2-bromo-6-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol (**6A**) (720 mg, 2,8 mmol) en dioxano (10 ml), se añadió ciclopropilo ácido borónico (722 mg, 8,4 mmol), fosfato de potasio (2,3 g, 10,9 mmol), PdCl₂ dppf (294 mg, 0,40 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con agua, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se combinó, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con 0-50% de EtOAc en hexanos. CLEM-ESI⁺: calculado para C₁₂H₁₃NOS: 220,1 (M+H⁺); Encontrado: 220,2 (M+H⁺).

Paso 2.

10 Preparación de (2-bromo-6-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol (**6A**):

15 A una solución de t-butilnitrito (5,17 ml, 43,5 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se añadió cobre (II) bromuro (7,2 g, 32,2 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante media hora. A continuación, la mezcla de reacción se puso a un baño de aceite a 60° C y 6-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol-2-amina (**5A**) (4,2 g, 21,76 mmol) se añadió lentamente. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se combinó, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con 0-50% de EtOAc en hexanos. CLEM-ESI⁺: calculado para C₉H₈BrNOS: 257,9 (M+H⁺); Encontrado: 258,0 (M+H⁺).

20 Ejemplo 3: Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-(7-(4-clorofenilo)-2,5-dimetilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**7**).



40 El compuesto **7** se sintetizó a partir del compuesto **6A** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **6B** (excepto que trimetiloxina se utilizó en lugar de ácido borónico ciclopropilo), seguido de los procedimientos para convertir compuesto **5B** en el compuesto **5L** como se describe en el Ejemplo 1. ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃OD) δ: 7,69 (s, 1H), 7,65-7,51 (m, 4H), 5,22 (s, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 0,94 (s, 9H). CLEM-ESI⁺: calculado para C₂₁H₁₈ClNO₃: 404,1 (M+H⁺); Encontrado: 404,1 (M+H⁺).

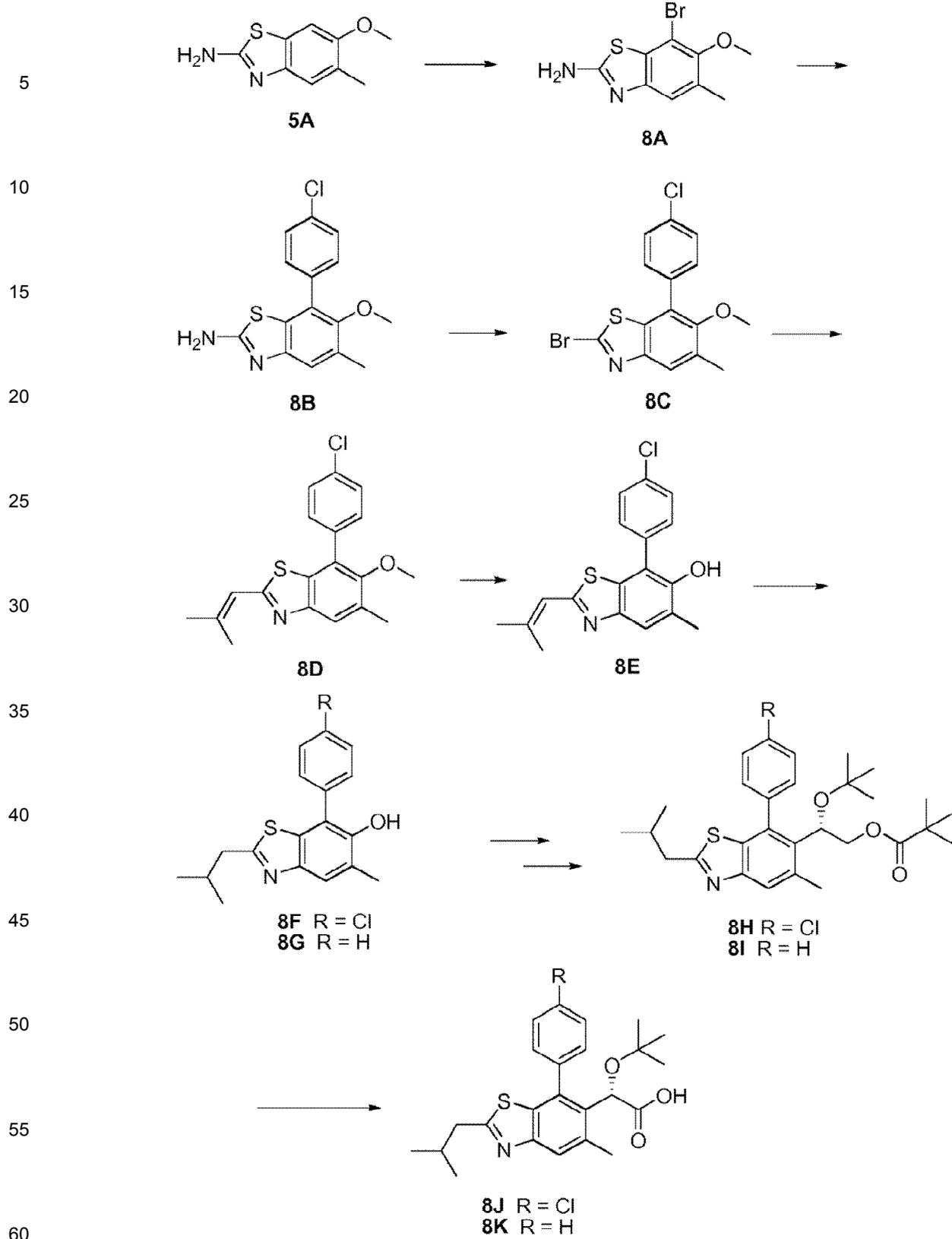
45 Ejemplo 4: Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-(7-(4-clorofenilo)-2-isobutilo-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**8J**) y (S)-2-terc-butoxi-2-(2-isobutilo-5-metilo-7-fenilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**8K**).

50

55

60

65



La mezcla de 7-(4-clorofenilo)-5-metilo-2-(2-metilprop-1-enilo) benzo[d]tiazol-6-ol (**8E**) (56 mg, 0,13 mmol), Pd/C (200 mg) en EtOH (5 ml) y EtOAc (5 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H₂ durante 30 min, lo que dio una mezcla de 7-(4-clorofenilo) -2 isobutilo-5-metilbenzo[d]tiazol-6-ol (**8F**) y 2-isobutilo-5-metilo-7-fenilbenzo[d]tiazol-6-ol (**8G**). La mezcla de reacción se filtró sobre celite, se concentró y se llevó para el siguiente

paso sin purificación.

La mezcla se convierte en una mezcla de compuesto **8J** y el compuesto de **8K** por los mismos pasos utilizados para convertir compuesto **5E** al compuesto **5L** como se describe en el Ejemplo 1. La mezcla de compuestos **8J** y **8K** se separaron por HPLC de fase inversa para proporcionar compuestos puros.

Compuesto **8J**: ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃OD) δ:7,72 (s, 1H), 7,64-7,50 (m, 4H), 5,22 (s, 1H), 2,92 (d, J=3,6 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,17-2,13 (m, 1H), 1,01-0,99 (m, 6H), 0,95 (s, 9H).

CLEM-ESI⁺: calculado para C₂₁H₁₈ClNO₃: 446,1 (M+H⁺); Encontrado: 446,2 (M+H⁺).

Compuesto **8K**: ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃OD) δ:7,70 (s, 1H), 7,64-7,50 (m, 5H), 5,29 (s, 1H), 2,92 (d, J=3,6 Hz, 2H), 2,57 (d, J=0,4Hz, 3H), 2,17 a 2,13 (m, 1H), 1,01-0,99 (m, 6H), 0,92 (s, 9H). CLEM-ESI⁺: calculado para C₂₁H₁₈ClNO₃: 412,1 (M+H⁺); Encontrado: 412,2 (M+H⁺).

Preparación de 7-(4-clorofenilo)-5-metilo-2-(2-metilprop-1-enilo) benzo[d]tiazol-6-ol (**8E**):

Paso 1.

Preparación de 7-bromo-6-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol-2-amina (**8A**). A una solución de 6-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol-2-amina (**5A**) (1,0 g, 5,15 mmol) en H₂SO₄ a 0°C, se añadió NBS (550 mg, 3,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua helada, se neutralizó mediante una solución de 50% KOH a un pH de aproximadamente 3. La precipitación se recogió, se lavó con agua y se secó sobre alto vacío. CLEM-ESI⁺: calculado para C₉H₉BrN₂OS: 273,0 (M+H⁺); Encontrado: 273,0 (M+H⁺).

Paso 2.

Preparación de 7-(4-clorofenilo)-6-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol-2-amina (**8B**). La mezcla de 7-bromo-6-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol-2-amina (**8A**) (1,72 g, 6,32 mmol), ácido borónico 4-clorofenilo (1,2 g, 7,67 mmol), K₂CO₃ (2,63 g, 18,9 mmol), Pd (PPH₃)₄ (364 mg, 0,315 mmol) en DME (8 ml) y H₂O se hizo reaccionar (4 ml) en el microondas a 110°C durante 1 h. A continuación, el ácido borónico de 4-clorofenilo (100 mg, 0,64 mmol), Pd (PPH₃)₄ se añadieron (100 mg, 0,086 mmol) y se hizo reaccionar en el microondas a 110°C durante 0,5 h y 120°C durante 20 min. La mezcla de reacción se lavó con agua, se extrajo por EtOAc. La fase orgánica se combinó, se secó sobre MgSO₄, se filtró, concentró y se purificó mediante columna de gel de sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos. CLEM-ESI⁺: calculado para C₁₅H₁₃ClN₂OS: 305,0 (M+H⁺); Encontrado: 305,1 (M+H⁺).

Paso 3.

Preparación de 2-bromo-7-(4-clorofenilo)-6-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol (**8C**). Compuesto **8C** fue sintetizado a partir de **8B** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **6A** del Ejemplo 2. CLEM-ESI⁺: calculado para C₁₅H₁₁BrClNOS: 367,9 (M+H⁺); Encontrado: 368,0 (M+H⁺).

Paso 4.

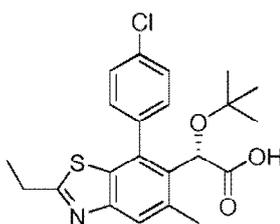
Preparación de 7-(4-clorofenilo)-6-metoxi-5-metilo-2-(2-metilprop-1-enilo)benzo[d]tiazol (**8D**). La mezcla de 2-bromo-7-(4-clorofenilo)-6-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol (**8C**) (0,153 g, 0,417 mmol), 4,4,5,5-tetrametilo 2-(2-metilprop-1-enilo) 1,3,2-dioxaborolano (0,256 ml, 1,24 mmol), K₃PO₄ (0,35 g, 1,66 mmol), PdCl₂ (dppf) (45 mg, 0,062 mmol) en DME (1 ml) y H₂O (0,5 ml) se hizo reaccionar en el microondas a 120°C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se lavó con agua, se extrajo por EtOAc. La fase orgánica se combinó, se secó sobre MgSO₄, se filtró, concentró y se purificó mediante columna de gel de sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos. CLEM-ESI⁺: calculado para C₁₉H₁₈ClNOS: 344,1 (M+H⁺); Encontrado: 344,1 (M+H⁺).

Paso 5.

Preparación de 7-(4-clorofenilo)-5-metilo-2-(2-metilprop-1-enilo) benzo[d]tiazol-6-ol (**8E**). Compuesto **8E** se sintetizó a partir del compuesto **8D** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **5C** del Ejemplo 1. CLEM-ESI⁺: calculado para C₁₉H₁₆ClNOS: 330,0 (M+H⁺); Encontrado: 330,2 (M+H⁺).

Ejemplo 5: Preparación del compuesto (**9**).

5



10

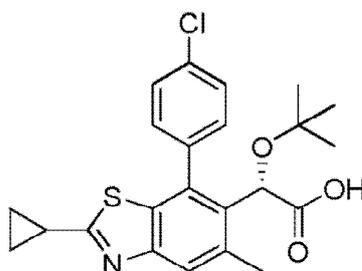
9

Compuesto **9** se sintetizó a partir de **8C** mediante el método utilizado para convertir compuesto **8C** al compuesto **8J** como se describe en el Ejemplo 4, salvo que se usó tributivinilestaño en primero la reacción de acoplamiento cruzado de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **5G** del Ejemplo 1. $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 7,71 (s, 1H), 7,65-7,51 (m, 4H), 5,22 (s, 1H), 3,11 a 3,7 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,40 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 0,94 (s, 9H), CLEM-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$: 418,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 418,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15

Ejemplo 6: Preparación del compuesto (**10**).

20



30

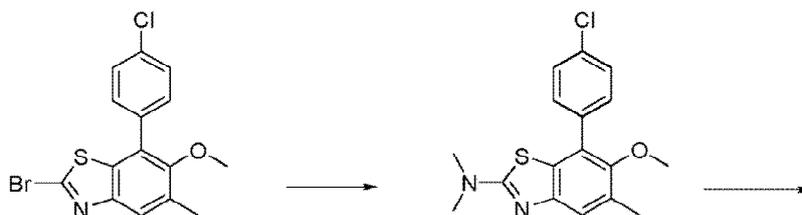
10

Compuesto **10** se sintetizó a partir del compuesto **8C** por el método utilizado para convertir el compuesto **8C** al compuesto **8J** como se describe en el Ejemplo 4, salvo que el ácido ciclopropilborónico, se utilizó en primer lugar la reacción de acoplamiento cruzado. $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 7,63 (s, 1H), 7,61-7,4 9 (m, 4H), 5,20 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,41-2,36 (m, 1H), 1,26 a 1,22 (m, 2H), 1,14 a 1,10 (m, 2H), 0,94 (s, 9H). CLEM-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$: 430,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 430,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

40

Ejemplo 7: Preparación del compuesto **12**.

45

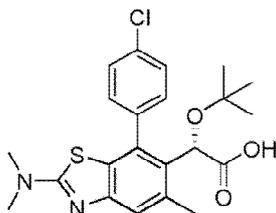


50

8C

11

55



60

12

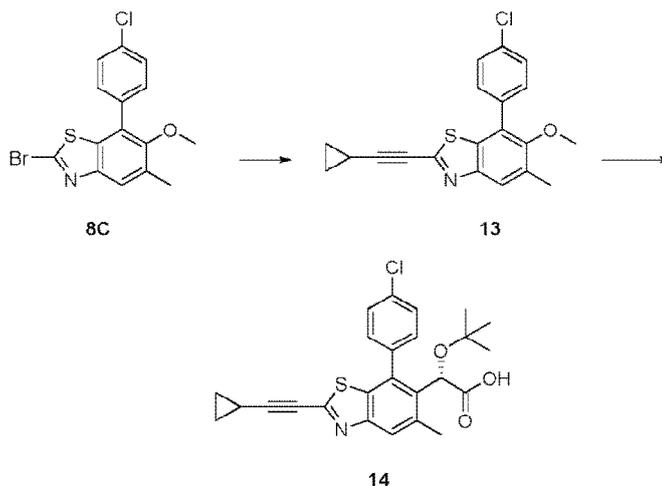
El compuesto **12** se sintetizó a partir del compuesto **11** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **8J** a partir del compuesto **8D** como se describe en el Ejemplo 4. $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3OD)

65

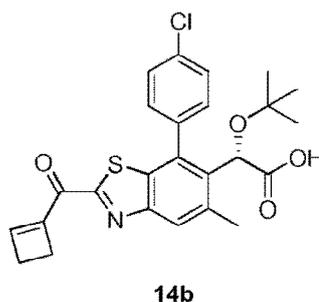
δ : 7,62-7,49 (m, 4H), 7,34 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 3,27 (s, 6H), 2,53 (s, 3H), 0,94 (s, 9H). CLEM-ESI⁺: calculado para C₂₁H₁₈ClNO₃: 433,1 (M+H⁺); Encontrado: 433,1 (M+H⁺).

Preparación de 6-metoxi-N, N, 5-trimethylbenzo[d]tiazol-2-amina (**11**). A una solución de 2-bromo-7-(4-clorofenilo)-6-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol (**8C**) (135 mg, 0,37 mmol) en DMF (2 ml), se añadió dimetilamina en THF (2 M, 0,46 ml, 0,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C. Después de terminada la reacción, la reacción se enfrió y se concentró. El residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos. CLEM-ESI⁺: calculado para C₁₇H₁₇ClN₂ OS: 333,1 (M+H⁺); Encontrado: 333,1 (M+H⁺).

Ejemplo 8: Preparación del compuesto **14**.



El compuesto **14** se sintetizó a partir del compuesto **13** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **8J** a partir del compuesto **8D** como se describe en el Ejemplo 4. ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃OD) δ : 7,74 (s, 1H), 7,62-7,50 (m, 4H), 5,22 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,61-1,59 (m, 1H), 1,3 hasta 1,1 (m, 2H), 0,94 (s, 1H), 0,91-0,88 (m, 2H). CLEM-ESI⁺: calculado para C₂₁H₁₈ClNO₃: 454,1 (M+H⁺); Encontrado: 454,1 (M+H⁺).

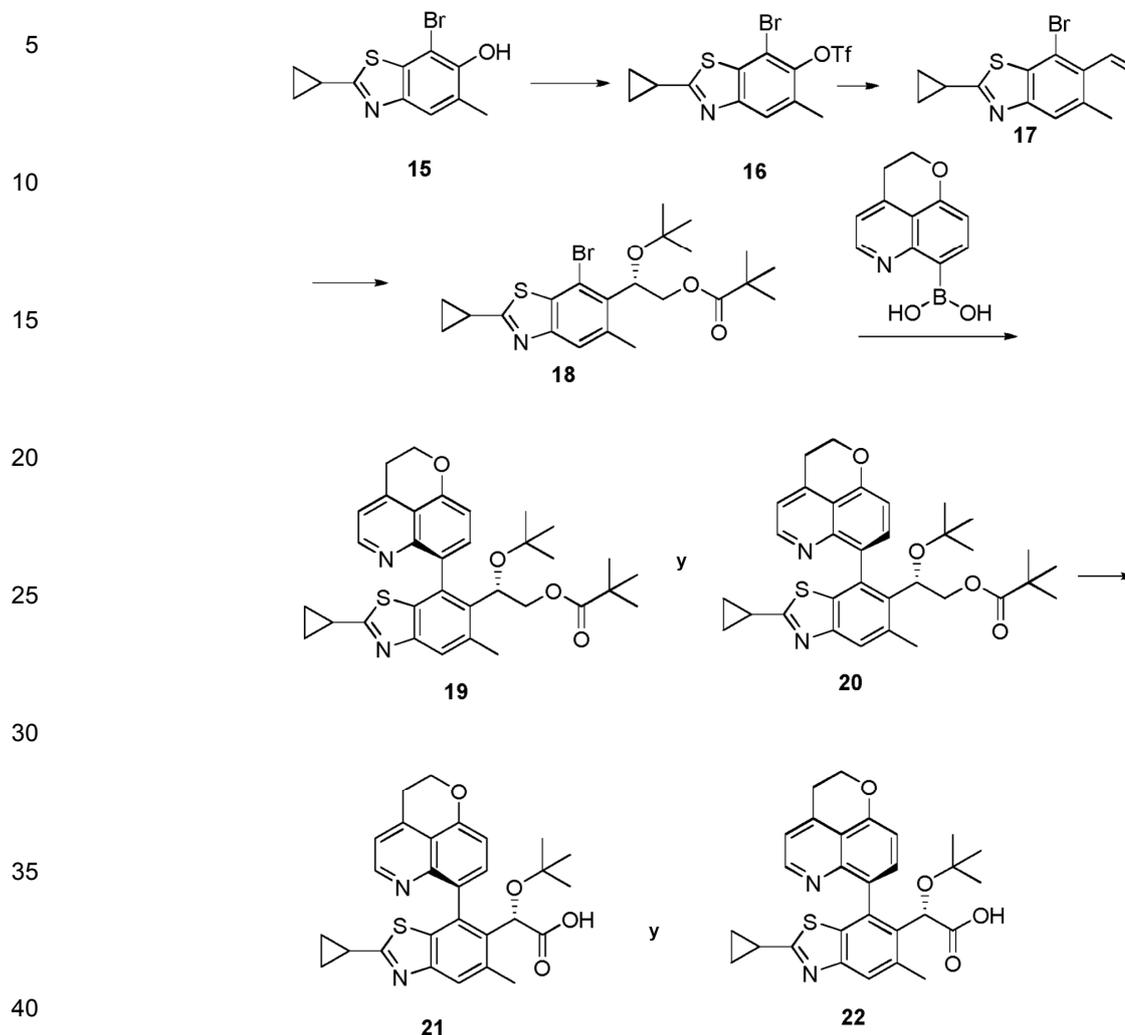


Compuesto **14b** se obtuvo como un producto secundario del Compuesto **14**. ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃OD) δ : 7,99 (s, 1H), 7,64-7,55 (m, 5H), 5,26 (s, 1H), 2,91 (t, J=3 Hz, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 0,95 (s, 9H). CLEM-ESI⁺: calculado para C₂₅H₂₄ClNO₄S: 470,1 (M+H⁺); Encontrado: 470,1 (M+H⁺).

Preparación de 2-(2-ciclopropiletinilo)-6-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol (**13**). A una solución de 2-bromo-7-(4-clorofenilo)-6-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol (**8C**) (188 mg, 0,512 mmol) en THF (3 ml), se añadió etilciclopropano (0,09 ml, 1,2 mmol), CuI (10 mg, 0,052 mmol), ET₃N (0,36 ml, 2,58 mmol) y PdCl₂ (dppf) (19 mg, 0,026 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 hs. La mezcla de reacción se lavó con agua, se extrajo por EtOAc. La fase orgánica se combinó, se secó sobre MgSO₄, se filtró, concentró y purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con 0-50% de EtOAc en hexanos. CLEM-ESI⁺: calculado para C₂₀H₁₆ClNOS: 354,0 (M+H⁺); Encontrado: 354,1 (M+H⁺).

Ejemplo 9: Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-2-ciclopropilo-7-(2,3-dihidropirano [4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilo-benzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**21**) y (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-2-ciclopropilo-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]

quinolina 7-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**22**).



Compuestos **21** y **22** se prepararon a partir de compuestos **19** y **20** mediante el método utilizado para convertir compuesto **5J** al compuesto **5L** como se describe en el Ejemplo 1.

Compuesto **21**: $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 8,77 (d, $J=3$ Hz, 1H), 7,87-7,80 (m, 3H), 7,40 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,72-4,68 (m, 2H), 3,64 (t, $J=6$ Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,35-2,33 (m, 1H), 1,23 a 1,20 (m, 2H), 1,10 a 1,7 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), CLEM-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$: 489,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 489,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Compuesto **22**: $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 8,66 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J=4$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J=4$ Hz, 1H), 2,52 (s, 1H), 4,66 (t, $J=6$ Hz, 2H), 3,57 (t, $J=5,8$ Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,37-2,31 (m, 1H), 1,22 hasta 1,19 (m, 2H), 1,8 a 1,6 (m, 2H), 0,89 (s, 9H). CLEM-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$: 489,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 489,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación del compuesto **19** y el compuesto **20**

Paso 1.

Preparación de 7-bromo-2-ciclopropilo-5-metilbenzo[d]tiazol-6-ol (**15**). Compuesto **15** se preparó a partir del compuesto **6B** por el método usado para preparar el compuesto **5D** a partir del compuesto **5B** como se describe en el Ejemplo 1. CLEM-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrNOS}$: 284,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 284,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Paso 2.

Preparación de 7-bromo-2-ciclopropilo-5-metilbenzo[d]tiazol-6-ilo (**16**). A una solución de 7-bromo-2-

ciclopropilo-5-metilbenzo[d]tiazol-6-ol (**15**) (500 mg, 1,766 mmol) en DCM (8 ml) y 2,6-lutina (2 ml) a -78°C se añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (0,59 ml, 3,51 mmol). Se dejó calentar lentamente la temperatura a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con solución saturada NaHCO₃, se extrajo con DCM. La fase orgánica se combinó, se seca sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con 0-50% de EtOAc en hexanos. CLEM-ESI⁺: calculado para C₁₂H₉BrF₃NO₃S₂: 415,9 (M+H⁺); Encontrado: 415,9 (M+H⁺).

Paso 3.

Preparación de 7-bromo-2-ciclopropilo-5-metilo-6-vinylbenzo[d]tiazol (**17**). A una solución de 7-bromo-2-ciclopropilo-5-metilbenzo[d]tiazol-6-ilo (**16**) (410 mg, 0,988 mmol) en DMF (4 ml), se añadió tributivinilestaño (0,43 ml, 1,47 mmol), LiCl (125 mg, 2,94 mmol) y PdCl₂(PPH₃)₂ (70 mg, 0,096 mmol). La mezcla de reacción se hizo reaccionar a 80°C durante la noche. La reacción se enfrió, se lavó por solución saturada NaHCO₃, extraído por EtOAc. La fase orgánica se combinó, se seca sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con 0-50% de EtOAc en hexanos. CLEM-ESI⁺: calculado para C₁₃H₁₂BRNS: 294,0 (M+H⁺); Encontrado: 294,1 (M+H⁺).

Paso 4.

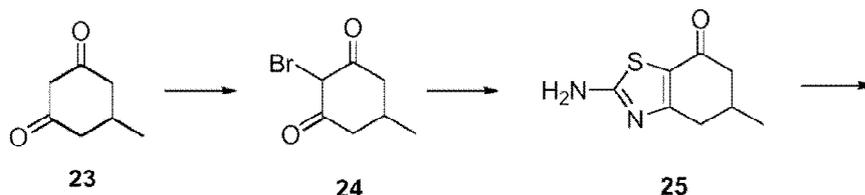
Preparación de (S)-2-(7-bromo-2-ciclopropilo-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-pivalato de butoxietilo (**18**). Compuesto **18** se preparó a partir del compuesto **17** por el método utilizado para convertir el compuesto **5G** en el compuesto **5J** como se describe en el Ejemplo 1. CLEM-ESI⁺: calculado para C₂₂H₃₀BrN₂O₃S: 468,1 (M+H⁺); Encontrado: 468,2 (M+H⁺).

Paso 5.

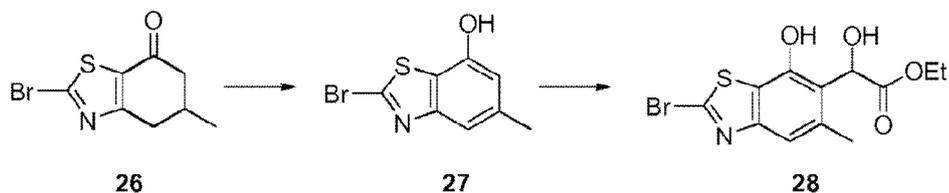
Preparación de la (S)-2-terc-butoxi-2-(2-ciclopropilo-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilo-benzo[d]tiazol-6-il) isómeros de pivalato de etilo (**19** y **20**). A una solución de (S)-2-(7-bromo-2-ciclopropilo-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-pivalato de butoxietilo (**18**) (23 mg, 0,047 mmol) en DMA (2 ml), se añadió 2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ácido ilborónico (25 mg, 0,099 mmol), solución 2N K₂CO₃ (0,11 ml, 0,22 mmol) y Pd(PPH₃)₄ (6 mg, 0,005 mmol). La mezcla de reacción se hizo reaccionar a 85°C durante 2 hs. La reacción se enfrió, se lavó por solución saturada NaHCO₃, extraído por EtOAc. La fase orgánica se combinó, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con 0-50% de EtOAc en hexanos. Dos isómeros se separaron y se fueron a través de la secuencia de la química de la manera anterior. CLEM-ESI⁺: calculado para C₃₃H₃₈N₂O₄S: 559,2 (M+H⁺); Encontrado: 559,1 (M+H⁺).

Ejemplo 10. Preparación de (S)-2-((S)-2-(azetidina-1-il)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-butoxiacético (**35**) y (S)-2-((R)-2-(azetidina-1-il)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-ácido butoxiacético (**36**).

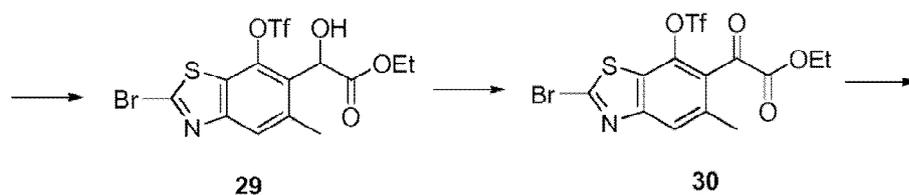
5



10

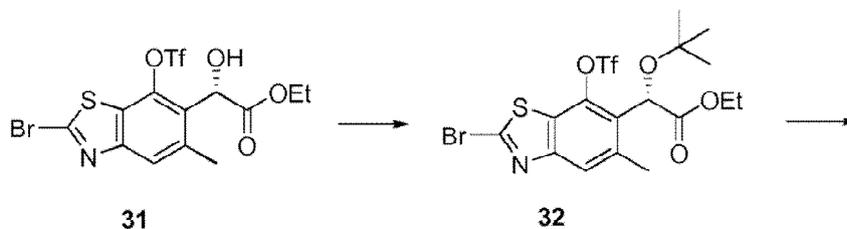


15



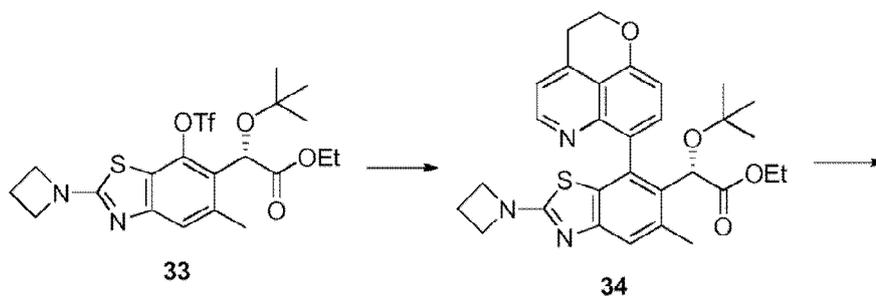
20

25



30

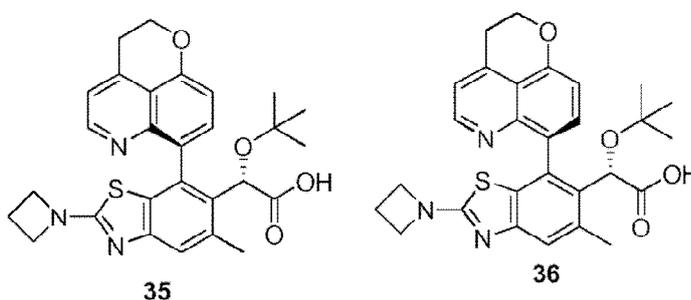
35



40

45

50



55

60

A una solución de **34** (23 mg, 0,043 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (1 ml) se añadió una solución de NaOH (2 M, -400 μ l). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 4 h. La reacción se llevó a ~ pH 5 con TFA y se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN/H₂O que contiene 0,1% de TFA) para dar 6 mg del compuesto **35** y 10 mg de compuesto **36**.

65

Compuesto **35**: ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃OD) δ : 8,75 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (d, J=4,0 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,67-4,65 (m, 2H), 4,17 (t, J=7,6 Hz, 4H), 3,59-3,58 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,52-2,50 (m, 2H), 0,88 (s, 9H). CLEM-ESI⁺: calculado para C₂₈H₂₉N₃O₄S: 504,2 (M+H⁺); Encontrado: 504,0 (M+H⁺).

Compuesto **36**: ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃OD) δ:8,67 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (d, J=4,2 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,60-4,57 (m, 2H), 4,27 (t, J=7,8 Hz, 4H), 3,48-3,45 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,58-2,54 (m, 2H), 0,80 (s, 9H). CLEM-ESI⁺: calculado para C₂₈H₂₉N₃O₄S: 504,2 (M+H⁺); Encontrado: 504,1 (M+H⁺).

Preparación de (2S)-2-(2-(azetidina-1-il)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-butoxiacetate (**34**).

Paso 1.

Preparación de 2-bromo-5-metilciclohexano-1,3-diona (**24**). A una solución de 5-metilo-1,3-ciclohexanodiona (**23**) (45,4 g, 360 mmol) en ácido acético (540 ml) se añadió bromo (19,4 ml, 378 mmol) durante 5 min. Después de 30 min de agitación (con un agitador mecánico), se filtró la mezcla de reacción. El sólido se dejó en alto vacío durante la noche y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2.

Preparación de 2-amino-5-metilo-5,6-dihidrobenzo[d]tiazol-7 (4H)-ona (**25**). A una solución de **24** en ácido acético (540 ml) se añadió acetato de sodio (44,3 g, 540 mmol) y tiourea (28,8 g, 378 mmol). La mezcla de reacción se agitó con un agitador mecánico a 100°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró parcialmente *a vacío*. Se añadió EtOAc (500 ml). La mezcla se hizo básica con 1M NaOH, y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron *a vacío* para dar 49,3 g de **25**, que fue tomada sin purificación adicional. CLEM-ESI⁺: calculado para C₈H₁₁N₂OS: 183,1 (M+H⁺); Encontrado: 183,1 (M+H⁺).

Paso 3.

Preparación de 2-bromo-5-metilo-5,6-dihidrobenzo[d]tiazol-7(4H)-ona (**26**). A una solución de **25** (53,9 g, 296 mmol) en MeCN (600 ml) a 0°C, mientras que se agitó mecánicamente, se añadió cobre (II) bromuro (79,2 g, 355 mmol) y después *t*-butilo nitrito (46,8 ml, 355 mmol). La mezcla de reacción se agitó de 0°C a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró parcialmente. Se añadieron EtOAc (400 ml) y una solución de 0,5 M HCl. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con una solución de salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron, y se concentraron *a vacío*. El producto en bruto se adsorbió sobre ~150 g de sílice a continuación, ejecutar a través de un tapón de sílice con EtOAc al 40%/hexanos para dar 58,3 g de **26**. ¹H-RMN: 400 MHz, (CDCl₃) δ:3,16 (dd, 1H, J=18, 4 Hz), 2,66 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,34 (dd, 1H, J=16, 12 Hz), 1,19 (d, 3H, J=7 Hz). CLEM-ESI⁺: calculado para C₈H₉BrNOS: 245,9 (M+H⁺); Encontrado: 246,1 (M+H⁺).

Paso 4.

Preparación de 2-bromo-5-metilbenzo[d]tiazol-7-ol (**27**). A una solución de **26** (7,38 g, 30,0 mmol) en CCl₄ (90 ml) se añadió NBS (5,61 g, 31,5 mmol) y peróxido de dibenzoilo (727 mg, 3,0 mmol). La reacción se calentó a 90°C en un recipiente de reacción sellado durante aproximadamente 4 h. Después DBU (6,73 ml, 45,0 mmol) en CH₂Cl₂ se añadió (15 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min, después se añadió una solución 1 M HCl. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera. A continuación, se secó la capa orgánica, se filtró, y se concentró *a vacío*. El producto en bruto se adsorbió sobre -30 g de sílice a continuación, ejecutar a través de un tapón de sílice con EtOAc al 40%/hexanos para dar 5,2 g de **27**. ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃OH) δ:7,25 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 2,40 (s, 3H). CLEM-ESI⁺: calculado para C₈ H₇BrNOS: 243,9 (M+H⁺); Encontrado: 244,1 (M+H⁺).

Paso 5.

Preparación de acetato de 2-(2-bromo-7-hidroxi-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-hidroxiacetato de (**28**). A una solución de **27** (3,90 g, 16 0,0 mmol) en CH₂Cl₂ (80 ml) a 0°C se le añadió trietilamina (2,45 ml, 16,8 mmol) y después una solución de tetracloruro de titanio en CH₂Cl₂ (1,0 M, 16,8 ml, 16,8 mmol). Después de 15 min, glioxalato de etilo (50% en tolueno, 3,49 ml, 17,6 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. Se añadieron agua (50 ml) y una solución saturada de tartrato de sodio y potasio (50 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 2 h. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron *a vacío*. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna para dar 2,48 g de **28** y se recuperó -500 mg de **27**. ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃OH) δ:7,33 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,18 (t, 3H, J=7 Hz). CLEM-ESI⁺: calculado para C₁₂H₁₃BrNO₄S: 346,0 (M+H⁺); Encontrado: 346,1 (M+H⁺).

Paso 6.

Preparación de acetato de 2-(2-bromo-5-metilo-7-(trifluorometilsulfonilo)benzo[d]tiazol-6-il)-2-

hidroxiacetato (**29**). A una solución de **28** (2,42 g, 7,00 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) a -78°C se le añadió trietilamina (1,02 ml, 7,70 mmol) seguido de anhídrido trifluorometanosulfónico (1,24 ml, 7,35 mmol). Después de 15 min, se añadió NH₄Cl saturada. Las capas se separaron. La capa orgánica se secó, se filtró, y se concentró a vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna para dar 2,17 g de **29**. ¹H-RMN: 400 MHz, (CDCl₃) δ: 7,84 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,27 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,23 (t, 3H, J=7 Hz). CLEM-ESI⁺: calculado para C₁₃H₁₂BrF₃NO₆S₂: 477,9 (M+H⁺); Encontrado: 478,2 (M+H⁺).

Paso 7.

Preparación de acetato de 2-(2-bromo-5-metilo-7-(trifluorometilsulfonilo)benzo[d]tiazol-6-il)-2-oxoacetato de etilo (**30**). A una solución de **29** (9,85 g, 20,6 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se añadió peryodinato de Dess-Martin (9,61 g, 22,6 mmol). Después de 30 min, agua (75 ml) y solución saturada de Na₂S₂O₄ se añadió una solución (75 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna para dar 8,32 g de **30**. ¹H-RMN: 400 MHz, (CDCl₃) δ: 7,91 (s, 1H), 4,40 (q, 2H, J=7 Hz), 2,49 (s, 3H), 1,39 (t, 3H, J=7 Hz). CLEM-ESI⁺: calculado para C₁₃H₁₀BrF₃NO₆S₂: 475,9 (M+H⁺); Encontrado: 476,1 (M+H⁺).

Paso 8.

Preparación de (S) etilo 2-(2-bromo-5-metilo-7-(trifluorometilsulfonilo)benzo[d]tiazol-6-il)-2-hidroxiacetato (**31**). A una solución de **30** (8,30 g, 17,4 mmol) en tolueno (70 ml) se añadió ((R)-2-metilo-CBS-oxazaborolidina (725 mg, 2,61 mmol). La mezcla de reacción se enfrió después a -35°C y se añadieron una solución de catecolborano (recién destilado) (1 M en tolueno, 20,9 ml, 20,9 mmol) a través de embudo de adición durante 30 min. La reacción se agitó durante 20 min mientras se calienta a -20°C. Una solución 2 M de Na₂CO₃ se añadió (50 ml). Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con solución adicional Na₂CO₃ (3 x 25 ml). La capa orgánica se secó, se filtró, y se concentró a vacío para dar **31**, que tenía los datos analíticos para que coincida con **29**. El compuesto se recogió para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 9.

Preparación de (S)-etilo 2-(2-bromo-5-metilo-7-(trifluorometilsulfonilo)benzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-butoxiacetato (**32**). A una solución de **31** (~ 17 mmol) en *t*-butilacetato (70 ml) se añadió ácido perclórico (1,23 ml, 20,4 mmol). Después de 3 h, se añadió agua (50 ml). Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó, se filtró, y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexano) para dar 7,22 g de **32** y 1,58 g de **31**. ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃OH) δ: 7,82 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,8 a 4,25 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,20 (s, 9H), 1,16 (t, 3H, J=7 Hz). CLEM-ESI⁺: calculado para C₁₇H₂₀BrF₃NO₆S₂: 534,0 (M+H⁺); Encontrado: 534,1 (M+H⁺).

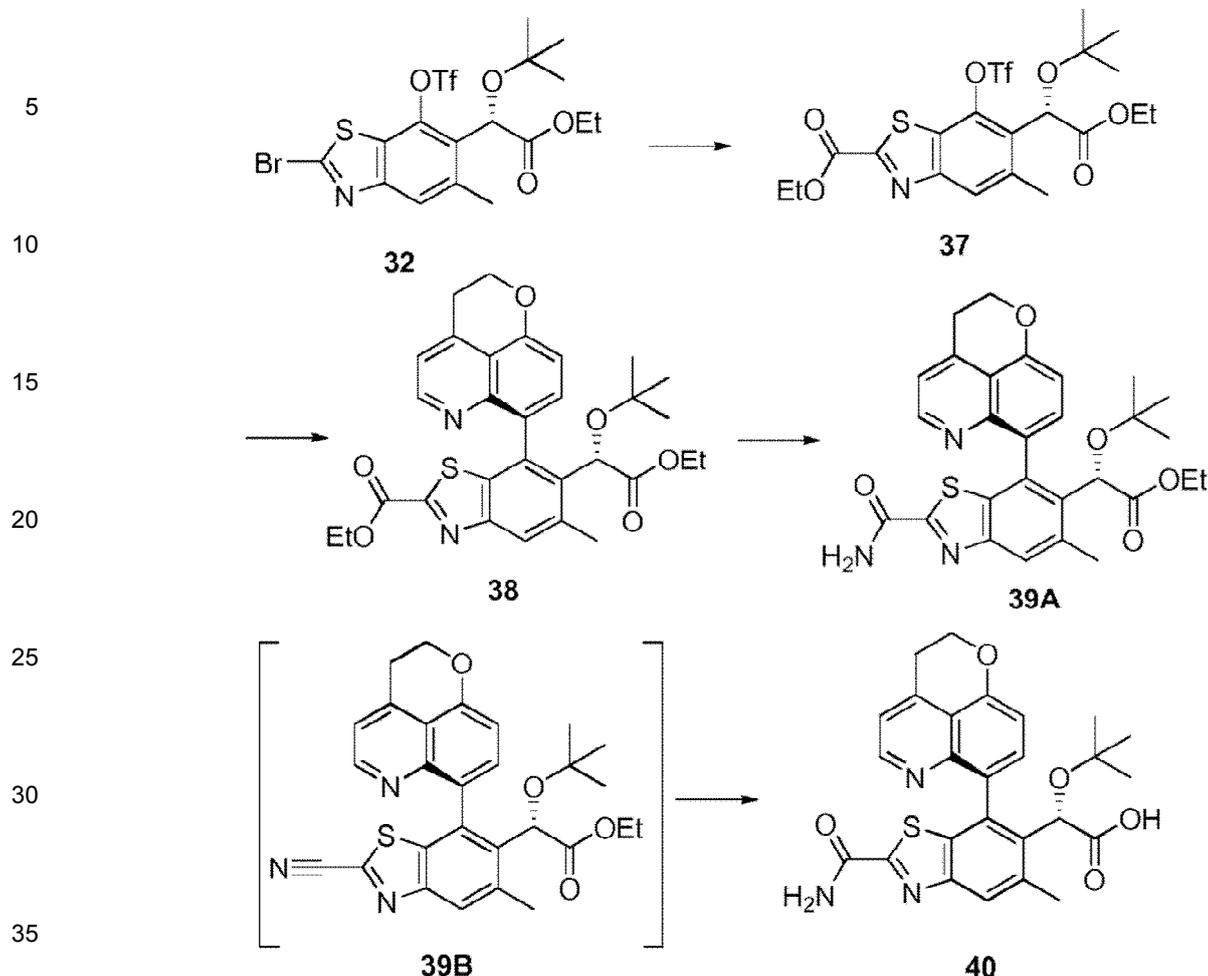
Paso 10.

Preparación de (S) etilo 2-(2-(azetidina-1-il)-5-metilo-7-(trifluorometilsulfonilo)benzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-butoxiacetato (**33**). A una solución de **32** (50 mg, 0,094 mmol) en THF (1 ml) se añadió azetidina (20 µl). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 30 min. Se añadió una solución saturada de NH₄Cl (3 ml), y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó, se filtró, y se concentró a vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos) para dar 38 mg de **33**. CLEM-ESI⁺: calculado para C₂₀H₂₅F₃N₂O₆S₂: 511,1 (M+H⁺); Encontrado: 511,0 (M+H⁺).

Paso 11.

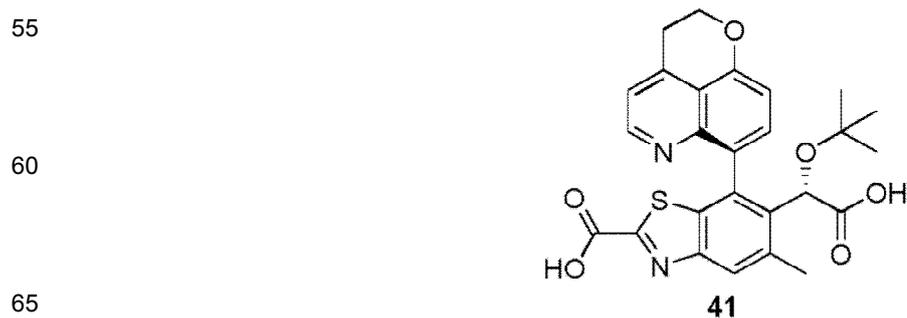
Preparación de (2S)-2-(2-(azetidina-1-il)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-butoxiacetato (**34**). A una solución de **33** (38 mg, 0,075 mmol) en DME recién destilado (1 ml) se añadió 2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-clorhidrato del ácido ilborónico (24 mg, 0,097 mmol), cloro (2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo) [2-(2-aminoetilfenilo)] paladio (II) metilo-*t*-butilo-éter aducto, [SPhos paladacilo] (5 mg, 0,0075 mmol), y fluoruro de cesio (46 mg, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 110°C durante 45 min. Una solución saturada de NaHCO₃ se añadió (3 ml), y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó, se filtró, y se concentró a vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos) para dar 21 mg de **34**. CLEM-ESI⁺: calculado para C₃₀H₃₃N₃O₄S: 532,2 (M+H⁺); Encontrado: 532,0 (M+H⁺).

Ejemplo 11. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2 - ((S)-2-carbamoil-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilo- benzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**40**).



40 El compuesto **40** se preparó a partir del compuesto **39**. A una solución del compuesto **39A** (200 mg) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió trietilamina (2 ml) y anhídrido de ácido trifluoroacético (100 μl). Después de 3 h, se añadió una solución saturada de NH_4Cl . Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a vacío. Se añadió una solución de THF y MeOH (1: 1,5 ml) seguido de una solución de NaOH (2 M, 200 μl). La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 6 h. La mezcla se hizo ácida con HCl 1. La mezcla en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 10,8 mg del compuesto **40**.

45 Compuesto **40**. $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 8,79 (d, $J=5,2$ Hz, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,92 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); 7,87 (d, $J=6,0$ Hz, 1H); 7,46 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); 5,27 (s, 1H); 4,74-4,72 (m, 2H); 3,68 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 2,80 (s, 3H); 0,93 (s, 9H).
 50 CLEM-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 492,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 492. 1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Compuesto **41** era un subproducto en la preparación de **40**.

CLEM-ESI⁺: calculado para C₂₆H₂₄N₂O₆S: 493,1 (M+H⁺); Encontrado: 493,1 (M+H⁺).

5 Preparación de (S)-etilo 2-terc-butoxi-2-((S)-2-carbamoil-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il) acetato de etilo (**39**).

Paso 1.

10 Preparación de (S)-etilo 6-(1-terc-butoxi-2-etoxi-2-oxoetilo)-5-metilo-7-(trifluorometilsulfonilooxi) benzo[d]tiazol-2-carboxilato de etilo (**37**). A una solución de (S)-etilo 2-(2-bromo-5-metilo-7-(trifluorometilsulfonilooxi) benzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-butoxiacetato (**32**) (1,07 g, 2,00 mmol) en DMF (10 ml) se añadió tributilo (1-etoxivinilo)stanano (867 mg, 2,40 mmol), yoduro de cobre (38 mg, 0,20 mmol), y Pd (PPH₃)₄ (116 mg, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 2,5 h. Una solución saturada de NH₄Cl se añadió y EtOAc. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a vacío. El metanol y el CH₂Cl₂ (1:1, 20 ml). La mezcla se enfrió a -78°C y el ozono (O₃) se burbujeó a través de la solución durante aproximadamente 15 min hasta que la mezcla de reacción era de color azul-verde. Se añadió dimetilsulfuro (1 ml) y la reacción se agitó a ta durante 20 min. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/hex Anes) para dar **37**.
 15 ¹H-RMN: 400 MHz, (CDCl₃): δ 8,06 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,56 (q, J=7 Hz, 2H), 4,14 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,49 (t, J=7 Hz, 3H), 1,21 (s, 9H), 1,16 (t, J=7 Hz, 3H).

Paso 2.

25 Preparación de (S)-etilo 6-((S)-1-terc-butoxi-2-etoxi-2-oxoetilo)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-carboxilato de metilo (**38**). A una solución de **37** (807 mg, 1,53 mmol) y CsF (1,02 g, 6,73 mmol) en dimetoxietano destilado (15 ml) se añadió 2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-ácido ilborónico (sal de HCl, 770 mg, 3,06 mmol) y cloro (2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo) [2-(2-aminoetilfenilo)] paladio (II) metilo-t-butiléter aducto, [SPhos paladaciclo] (206 mg, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110°C en un tubo sellado durante 2 h. La reacción se enfrió a ta y una solución saturada de NaHCO₃ se añadió. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía de columna (EtOAc creciente w/ 5% de MeOH a hexanos) para dar 224 mg de **38** y 348 mg de atropisómero no deseado.
 30 ¹H-RMN: 400 MHz, (CDCl₃): δ 8,54 (d, J=4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,55 (d, J=8 Hz, 1H), 7,29 (d, J=4 Hz, 1H), 7,10 (d, J=8 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,41 (q, J=7 Hz, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,36 (t, J=7 Hz, 3H), 1,00 (t, J=7 Hz, 3H), 0,90 (s, 9H).

Paso 3.

40 Preparación de (S)-etilo 2-terc-butoxi-2-((S)-2-carbamoil-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)acetato (**39**). A una solución de **38** (224 mg) en MeOH (5 ml) se añadió NH₄OH (500 µl). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y después se concentró a vacío para dar 220 mg de **39**.
 CLEM-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₉N₃O₅S: 520,2 (M+H⁺); Encontrado: 520,1, 493,07 (M+H⁺).

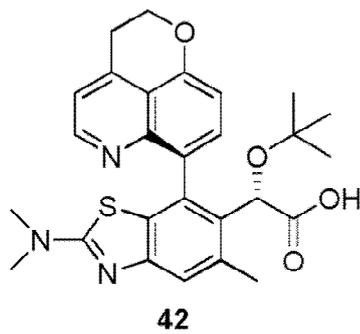
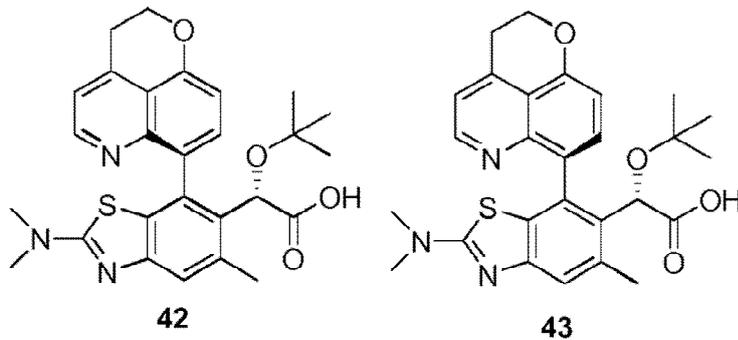
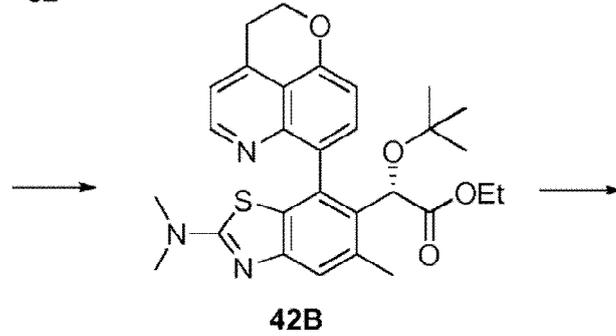
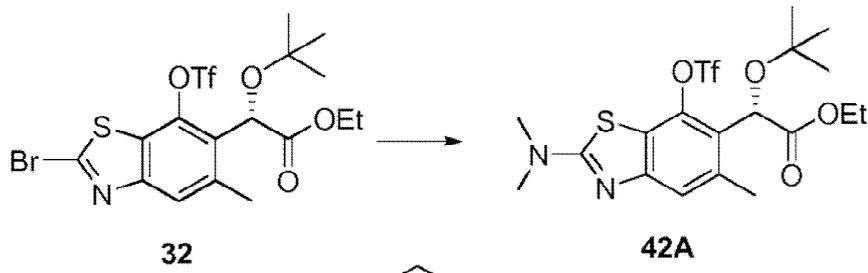
45 Ejemplo 12. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-2-(dimetilamino)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**42**) y (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-2-(dimetilamino)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**43**).

50 Compuestos **42** y **43** se prepararon a partir del compuesto **32** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **35** (excepto que se utilizó dimetilamina en lugar de azetidina) en el Ejemplo 10.

55

60

65



55

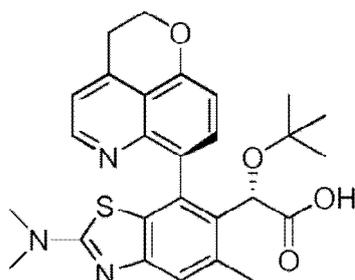
Compuesto **42**: $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 8,76 (d, $J=4,8$ Hz, 1H); 7,82 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); 7,73 (d, $J=5,2$ Hz, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,35 (d, $J=7,6$ Hz, 1H); 5,14 (s, 1H); 4,67 (m, 2H); 3,61 (t, $J=5,8$ Hz, 2H); 3,13 (s, 6H); 2,66 (s, 3H); 0,89 (s, 9H). CLEM-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 492,20 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 492,00, 493,07 ($\text{M}+\text{H}^+$).

60

65

5

10



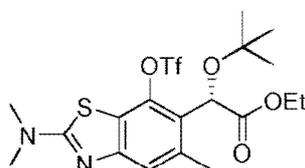
43

15

Compuesto **43**: $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ 8,67 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,67-4,55 (m, 2H), 3,21 (s, 6H), 2,62 (s, 3H), 0,81 (s, 9H). CLEM-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 492,20 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 491,98, 492,96 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20

25



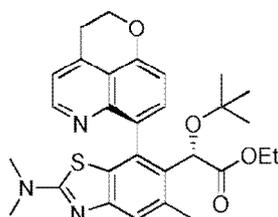
42A

30

Compuesto **42A**: CLEM-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$: 499,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 499,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

35

40



42B

45

Compuesto **42B**: $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CDCl_3) δ : 8,75 (d, $J=1,8$ Hz, 1H); 7,54 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,11 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J=3,8$ Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,54 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 4,00-4,03 (m, 2H), 3,31 a 3,30 (m, 2H), 3,08 (s, 6H), 2,64 (s, 3H), 1,25-1,27 (m, 3H), 0,88 (s, 9H). CLEM-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 520,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 520,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

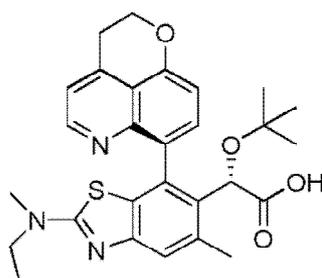
50

Ejemplo 13. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-2-(acetato de (metilo)ami-nO)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**44**).

55

60

65

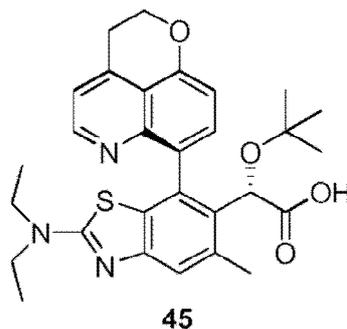


44

Compuesto **44**: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,77 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,67 (t, $J=5,9$ Hz, 2H), 3,59 (t, $J=5,9$ Hz, 2H), 3,52 (dd, $J=14,3, 7,1$ Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,20 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 0,90 (s, 9H). CLEM-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 506,21 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 506,05, 507,00 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 Ejemplo 14. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-2-(dietilamino)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**45**).

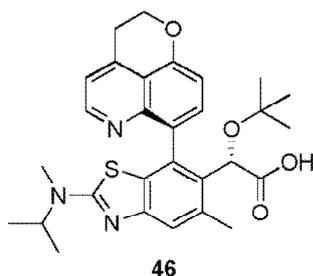
10 El compuesto **45** se preparó a partir del compuesto **32** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **35** (excepto que se utilizó dietilamina en lugar de azetidina) en el Ejemplo 10.



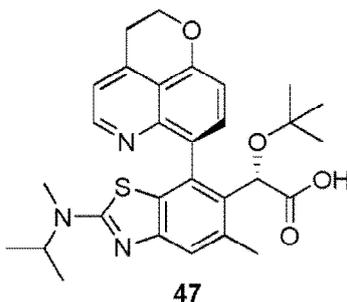
Compuesto **45**: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 (s, 1H), 7,90 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,44 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,71 (m, 2H), 3,66 (s, 6H), 2,73 (s, 3H), 1,95 (s, 4H), 1,29 (d, $J=5,9$ Hz, 6H), 0,90 (s, 8H). CLEM-ESI $^+$ (m/z [$\text{M} + \text{H}$]:) $^+$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 520,23 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 520,05, 521,13 ($\text{M}+\text{H}^+$).

30 Ejemplo 15. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-2-(isopropilo(metilo) amino)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**46**) y (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-2-(isopropilo(metilo) amino)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**47**).

35 Compuestos **46** y **47** se prepararon a partir del compuesto **32** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **35** (excepto que N-metilo-N-isopropilamina se utilizó en lugar de azetidina) en el Ejemplo 10.



Compuesto **46**: ^1H -RMN: 400 MHz, (CD_3OD) δ 8,76 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,67 (t, $J=5,7$ Hz, 2H), 4,23 a 4,6 (m, 1H), 3,59 (t, $J=5,8$ Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,23 (t, $J=6,5$ Hz, 6H), 0,89 (s, 9H). CLEM-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 520,23 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 519,95, 521,00 ($\text{M}+\text{H}^+$).

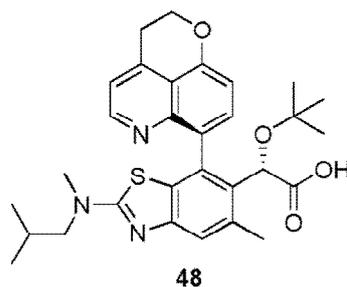


Compuesto **47**: $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ 8,67 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,28 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,67-4,52 (m, 2H), 4,11-4,00 (m, 1H), 3,50-3,43 (m, 1H), 3,08 (s, 5H), 2,62 (s, 4H), 1,26 (d, $J=6,1$ Hz, 6H), 0,80 (s, 9H).

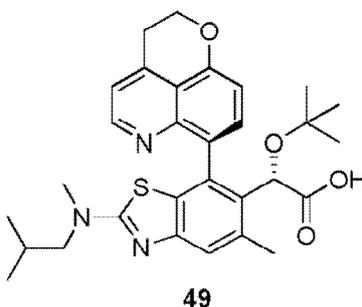
CLEM-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 520,23 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 520,05, 521,08 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 16a. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-2-(isobutilo (metilo) aminO)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**48**) y (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-2-(isobutilo(metilo)amino)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**49**).

Compuestos **48** y **49** se prepararon a partir del compuesto **32** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **35** (excepto que la N-metilo-N-isobutilamina se utilizó en lugar de azetidina) en el Ejemplo 10.



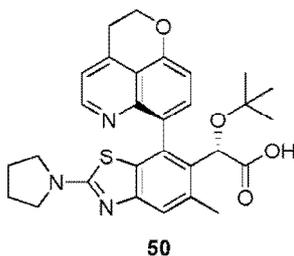
Compuesto **48**: $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ 8,77 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,68 (dd, $J=9,9, 6,0$ Hz, 2H), 3,60 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,13 (s, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 0,89-0,87 (m, 15H). CLEM-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 534,24 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 533,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).



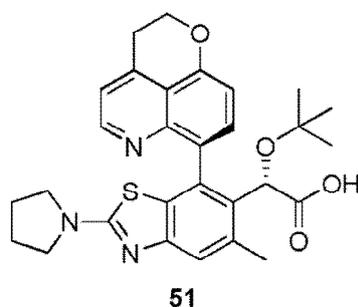
Compuesto **49**: $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ 8,69 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,62 (m, Hz, 2H), 3,50 (t, $J=5,8$ Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,21 a 2,4 (m, 1H), 0,91 (d, $J=6,6$ Hz, 6H), 0,83 (s, 9H). CLEM-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 534,24 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 534,04, 535,05 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 16b. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilo-2-(pyrrolid- en-1-il)benzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**50**) y (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5- metilo-2-(pirrolidin-1-il)benzo[d]thiazol-6-il)ácido acético (**51**).

Compuestos **50** y **51** se prepararon a partir del compuesto **32** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **35** (excepto que se utilizó pirrolidina en lugar de azetidina) en el Ejemplo 10.



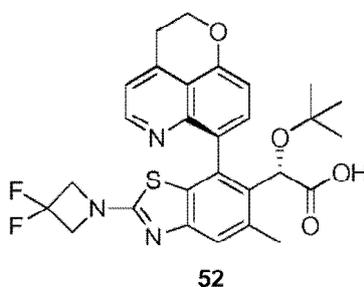
Compuesto **50**: $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ 8,76 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 9,03-0,64 (m, 79H), 4,70-4,60 (m, 2H), 3,56 (dd, $J=13,8$, 7,7 Hz, 6H), 2,68 (s, 3H), 2,10 (t, $J=6,7$ Hz, 4H), 0,89 (s, 10H). CLEM-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 518,21 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 517,99, 518,97 ($\text{M}+\text{H}^+$).



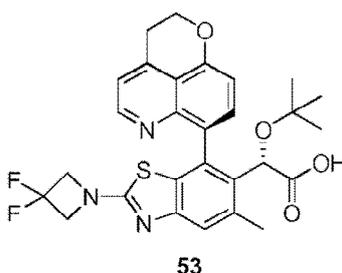
Compuesto **51**: $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ 8,67 (d, $J=4,7$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,27 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,68-4,50 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,45 (t, $J=5,8$ Hz, 2H), 2,63 (s, 4H), 2,14 (t, $J=6,3$ Hz, 4H), 0,79 (s, 9H). CLEM-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 518,21 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 518,07, 519,07 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 17. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2 -de]quinolina 7-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**52**) y (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-2-(3, 3-difluoroazetidin-1-il)-7-(2,3-dihidroxivitamina dropirano [4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**53**).

Compuestos **52** y **53** Se prepararon a partir del compuesto **32** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar compuesto E **35** (excepto que 2,2-difluoroazetidine se utilizó en lugar de azetidina) en el Ejemplo 10.



Compuesto **52**: $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ 8,80 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,41 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,76-4,64 (m, 2H), 4,56-4,43 (m, 4H), 3,65 (t, $J=5,9$ Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 0,91 (s, 9H). ^{19}F RMN (377 MHz, CD_3OD) δ -77,88 (s). CLEM-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 540,18 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 539,96, 540,96 ($\text{M}+\text{H}^+$).

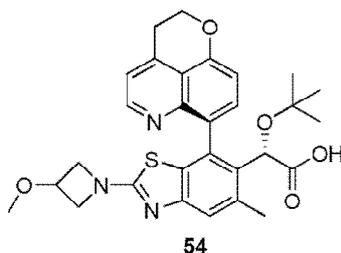


Compuesto **53**: $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ 8,71 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,72-4,60 (m, 2H), 4,56-4,42 (m, 4H), 3,58 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 0,91 (s, 9H). CLEM-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ca lcd para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 540,18 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado:

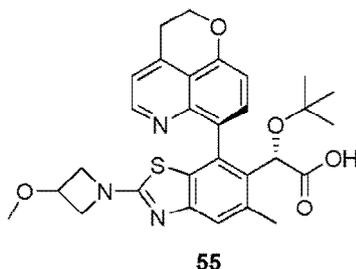
539,98, 541,02 (M+H⁺).

Ejemplo 18. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-2-(3-metoxiazetidina-1-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**54**) y (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-2-(3-metoxiazetidina-1-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**55**).

Compuestos **54** y **55** se prepararon a partir del compuesto **32** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **35** (excepto que el 2-terc-butoxi-2-metoxiazetidina se utilizó en lugar de azetidina) en el Ejemplo 10.



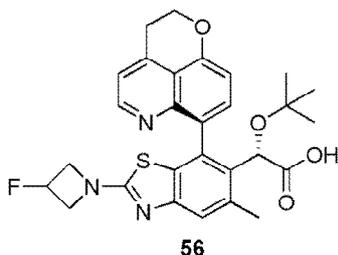
Compuesto **54**: ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃OD) δ: 8,78 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (d, J=7,8 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,73 - 4,64 (m, 2H), 4,41 (ddd, J=9,9, 6,2, 3,4 Hz, 1H), 4,31 (td, J=7,7, 1,0 Hz, 2H), 4,02-3,90 (m, 2H), 3,62 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2,68 (s, 4H), 0,91 (s, 11H). CLEM-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₃₂N₃O₅S: 534,21 (M+H⁺); Encontrado: 533,95, 534,97 (M+H⁺).



Compuesto **55**: ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃OD) δ 8,67 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J=4,7 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,66 - 4,56 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,38 - 4,32 (m, 2H), 4,8 a 4,1 (m, 2H), 3,49 (t, J=6,0 Hz, 3H), 2,61 (s, 3H), 0,82 (s, 10H). CLEM-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₃₂N₃O₅S: 534,21 (M+H⁺); Encontrado: 534,03, 535,08 (M+H⁺).

Ejemplo 19. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-2-(3-fluoroazetidina-1-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**56**).

El compuesto **56** se preparó a partir del compuesto **32** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **35** (excepto que 2-fluoroazetidina se utilizó en lugar de azetidina) en el Ejemplo 10.

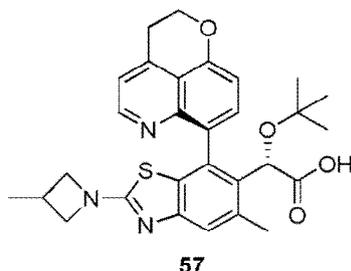


Compuesto **56**: ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃OD) δ 8,79 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,58-5,38 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,70 (td, J=5,9, 3,1 Hz, 2H), 4,49-4,35 (m, 2H), 4,28 a 4,12 (m, 2H), 3,63 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 0,91 (s, 9H).

CLEM-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₉FN₃O₄S: 522,19 (M+H⁺); Encontrado: 521,97, 523,02 (M+H⁺).

Ejemplo 20a. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilo-2-(3-metilazetidina-1-il)benzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**57**).

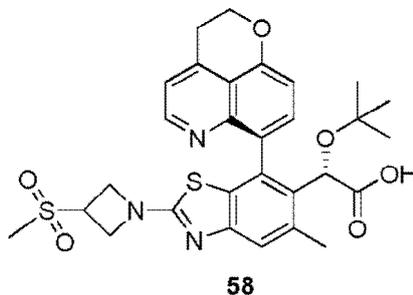
El compuesto **57** se preparó a partir del compuesto **32** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **35** (excepto que 2-metilazetidina se utilizó en lugar de azetidina) en el Ejemplo 10.



Compuesto **57**: ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃OD) δ: 8,92 (s, 1H), 7,90 (d, *J*=7,6 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,35 (d, *J*=5,6 Hz, 3H), 0,91 (s, 9H). CLEM-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₃₂N₃O₄S: 518,21 (M+H⁺); Encontrado: 518,09, 519,12 (M+H⁺).

Ejemplo 20b. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilo-2-(3-(metilsulfonyl)azetidina-1-il)benzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**58**).

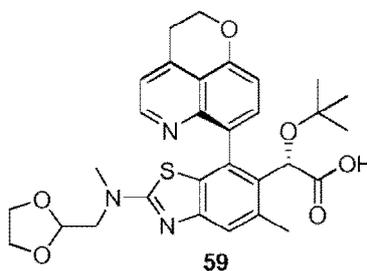
El compuesto **58** se preparó a partir del compuesto **32** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **35** (excepto que se usó 2-methylsulfonylazetidine en lugar de azetidina) en el Ejemplo 10.



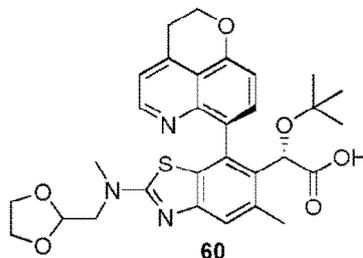
Compuesto **58**: ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃OD) δ: 8,85 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,89 (t, *J*=6,7 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,44 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,72 (dd, *J*=9,0, 6,2 Hz, 2H), 4,59-4,35 (m, 5H), 3,01 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 0,92 (s, 9H). CLEM-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₃₂N₃O₆S: 582,17 (M+H⁺); Encontrado: 581,95, 583,02 (M+H⁺).

Ejemplo 21. Preparación de (S)-2-((S)-2-(((1,3-dioxolan-2-il)metilo)(metilo)amino)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-butoxiacético (**59**) y (S)-2-((R)-2-(((1,3-dioxolan-2-il)metilo)(metilo)amino)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-butoxiacético (**60**).

Compuestos **59** y **60** se prepararon a partir del compuesto **32** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **35** (excepto que la 1-(1,3-dioxolan-2-il)-*N*-metilmetanamina se utilizó en lugar de azetidina) en el Ejemplo 10.



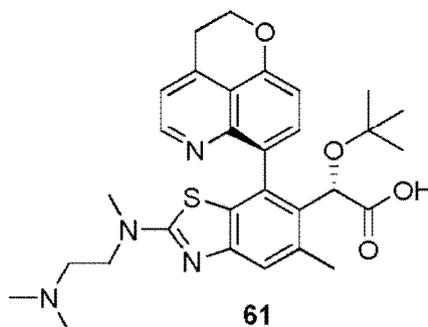
Compuesto **59**: $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 8,81 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (d, $J=8$ Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,69 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 0,89 (s, 9H). CLEM-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: 564,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 564,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



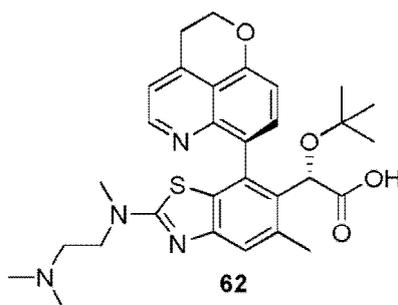
Compuesto **60**: $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 8,70 (d, $J=6$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (d, $J=8$ Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,65 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 0,85 (s, 9H). CLEM-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: 564,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 564,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 22. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-2-((2-(dimetilamino) etilo)(metilo)amino)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**61**) y (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-7-(2,3-dihidro-pirano [4,3,2-de]quinolina-7-il)-2-((2-(dimetilamino) etilo) (metilo)amino)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**62**).

Compuestos **61** y **62** se prepararon a partir del compuesto **32** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **35** (excepto que N1,N1,N2-trimetiletano-1,2-diamina se utilizó en lugar de azetidina) en el Ejemplo 10.



Compuesto **61**: $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 8,78 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,38 (d, $J=8$ Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,63 (t, $J=6$ Hz, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,02 (s, 6H), 2,66 (s, 3H), 0,89 (s, 9H). CLEM-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 549,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 549,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Compuesto **62**: $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 8,71 (d, $J=6$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J=8$ Hz), 7,70 (d, $J=6$ Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (d, $J=8$ Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,59 (t, $J=6$ Hz, 2H), 3,47

(m, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 0,89 (s, 9H).

CLEM-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₃₆N₄O₄S: 549,3 (M+H⁺); Encontrado: 549,0 (M+H⁺).

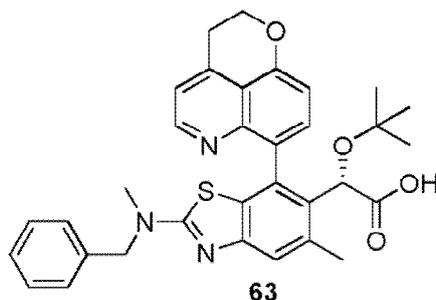
5 Ejemplo 23. Preparación de (2S)-2-(2-(bencilo (metilo)amino)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-ácido butoxiacético (**63**).

El compuesto **63** se preparó como una mezcla de atropisómeros a partir del compuesto **32** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **35** (excepto que la N-metilo-N-bencilamina se utilizó en lugar de azetidina) en el Ejemplo 10.

10

15

20

**63**

25

Compuesto **63**: CLEM-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₃₃N₃O₄S: 568,2 (M+H⁺); Encontrado: 568,1 (M+H⁺).

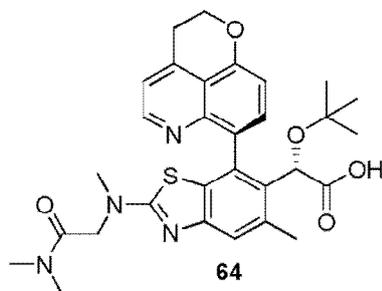
Ejemplo 24. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-2-((2-(dimetilamino)-2-oxoetilo) (metilo)amino)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**64**).

30 El compuesto **64** se preparó a partir del compuesto **32** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **35** (excepto que la N,N-dimetilo-2-(metilamino)acetamida se utilizó en lugar de azetidina) en el Ejemplo 10.

35

40

45

**64**

50

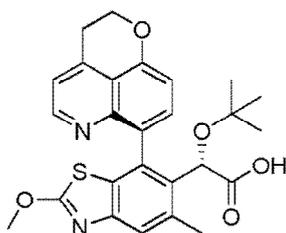
Compuesto **64**: ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃OD) δ: 8,72 (d, J=6 Hz, 1H), 8,14 (d, J=8 Hz), 7,70 (d, J=6 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (d, J=8 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,66 (m, 2H), 3,58 (t, J=6 Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 0,91 (s, 9H). CLEM-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₃₄N₄O₅S: 563,2 (M+H⁺); Encontrado: 563,1 (M+H⁺).

Ejemplo 25. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-2-metoxi-benzo 5-metilo-[d]tiazol-6-il)ácido acético (**66**).

55

60

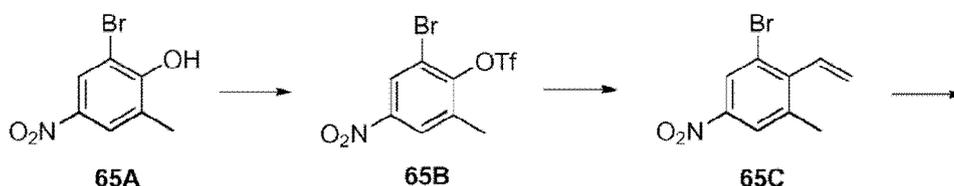
65

**66**

Compuesto 66: $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 8,63 (d, $J=4,4$ Hz, 1H); 7,68 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); 7,54 (s, 1H); 7,38 (d, $J=4,8$ Hz, 1H); 7,14 (d, $J=7,6$ Hz, 1H); 5,08 (s, 1H); 4,58-4,53 (m, 2H); 4,11 (s, 3H); 3,39 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 2,61 (s, 3H); 0,87 (s, 9H). CLEM-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 479,16 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 479,00, 480,02 ($\text{M}+\text{H}^+$).

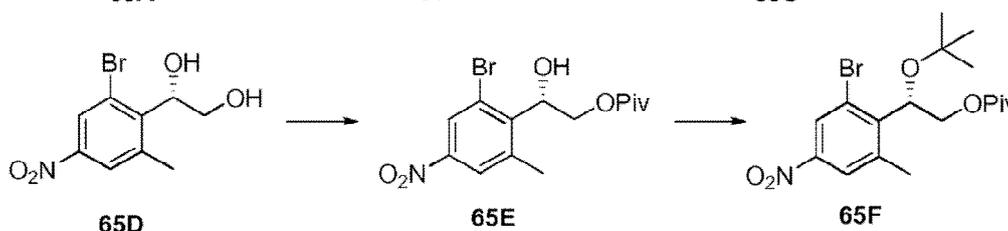
5

10



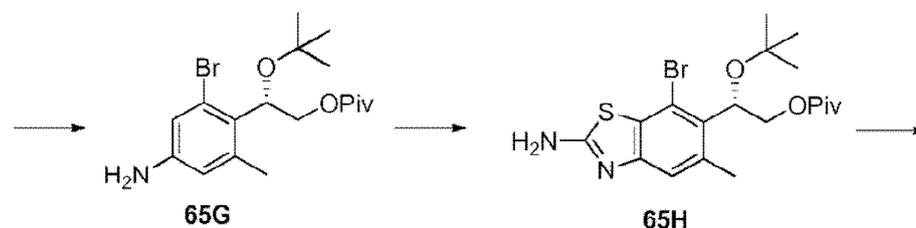
15

20



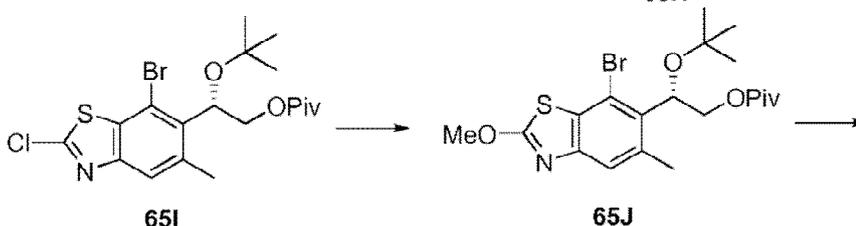
25

30



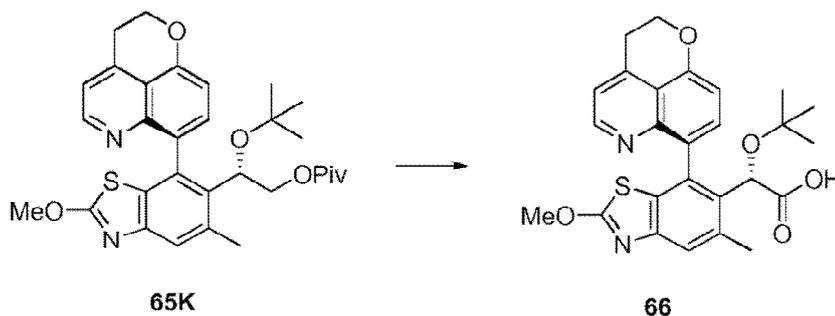
35

40



45

50



Paso 1.

55

Preparación de trifluorometanosulfonato de 2-bromo-6-metilo-4-nitrofenilo (**65B**). A una solución de 2-bromo-6-metilo-4-nitrofenol (**65A**) (58,0 g, 250 mmol) en CH_2Cl_2 (500 ml) a 70°C se añadió trietilamina (45,3 ml, 325 mmol) y luego anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico (46,3 ml, 275 mmol). Después de 20 min, se añadió una solución de HCl (0,5 M, 500 ml). Las capas se separaron. El organigrama capa anic se secó, se filtró y se concentró *al vacío*. El aceite bruto se ejecuta a través de un tapón de SiO_2 y de celite con 10% de EtOAc en hexanos para dar 90 g de **65B**.

60

Paso 2.

65

Preparación de 1-bromo-3-metilo-5-nitro-2-vinilbenceno (**65C**): La mezcla de reacción de 2-bromo-6-metilo-

4- nitrofenilo trifluorometanosulfonato (**65B**) (10,1 g, 27,7 mmol), tributilvinilestaño (8,18 ml, 27,7 mmol), LiCl (1,4 g, 33,2 mmol), PdCl₂ dppf (607 mg, 0,83 mmol) en DMF (50 ml) se hizo reaccionar a 70°C durante 3h. Después, se añadió NaOH₂N y se agitó a 70°C durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió, se lavó por sat. NaHCO₃, extraído por EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante columna de gel de sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos para dar **65C** (1,9 g, 30%). ¹H-RMN: 400 MHz, (CDCl₃) δ:8,30 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J=1 Hz, 1H), 6,71-6,64 (dd, J=18, 12 Hz, 1H), 5,77-5,74 (d, J=12 Hz, 1H), 5,5 1-5,46 (d, J=18 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H).

Paso 3.

Preparación de (S)-1-(2-bromo-6-metilo-4-nitrofenilo)etano-1,2-diol (**65D**): La mezcla de reacción de 1-bromo-3-metilo-5-nitro-2-vinilbenceno (**65C**) (12,3 g, 50,83 mmol), Admix α (71 g), meSO₂ NH₂ (4,8 g, 50,8 mmol) en t-butilo alcohol/H₂O (1:1) (200 ml) se agitó a 0°C durante 3 días. Na₂SO₃ (~ 6 g) se añadió para enfriar la reacción, se agitó a ta durante 40 min. La mezcla de reacción se lavó con agua, se extrajo por EtOAc, se seca sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos para dar 6,96 g de **65D** y se recuperó 2,3 g de **65C**. ¹H-RMN: 400 MHz, (CDCl₃) δ:8,25 (d, J=2 Hz, 1H), 7,98 (d, J=2 Hz, 1H), 5,55 (m, 1H), 3,93 (dd, J=11, 9 Hz, 1H), 3,77 (dd, J=11, 4 Hz), 2,66 (s, 3H).

Paso 4.

Preparación de (S)-2-(2-bromo-6-metilo-4-nitrofenilo)-2-hidroxietilo pivalato de (**65E**): A una suspensión de (S)-1-(2-bromo-6- etano-1,2-diol metilo-4-nitrofenilo) (**65D**) (6,96 g, 25,22 mmol) en DCM (100 ml), se añadió piridina (5 ml) a 0°C. A la solución se le añadió cloruro de pivaloilo (PivCl) lentamente a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min, luego elevada a temperatura ambiente, se agitó a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se lavó con solución sat. NaHCO₃, extraída por DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexanos para dar 9,13 g de **65E**. El producto se recogió sin caracterización completa.

Paso 5.

Preparación de (S)-2-(2-bromo-6-metilo-4-nitrofenilo)-2-terc-pivalato de butoxietilo (**65F**): A una solución de (S)- 2-(2-bromo-6-metilo)-4-nitrofenilo-2-pivalato de hidroxietilo (**65E**) en acetato de t-butilo a 0°C, se añadió HClO₄ (ácido perclórico) (5,45 ml) lentamente, se agitó a 0°C durante 5 min, a continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta rt y se agitó durante 3hs. La mezcla se diluyó por EtOAc, se lavó por sat. NaHCO₃, extraído por EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos para dar **65F** (9 g, 85%). ¹H-RMN: 400 MHz, (CDCl₃) δ:8,23 (d, J=1 Hz, 1H), 7,96 (d, J=1,2 Hz, 1H), 5,58-5,54 (m, 1H), 4,30 a 4,25 (m, 1H), 4,16 hasta 4,12 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,154 (s, 9H), 1,151 (s, 9H).

Paso 6.

Preparación de (S)-2-(2-amino-7-bromo-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-pivalato de butoxietilo (**65H**): A una solución de (S)-2-(2-bromo-6-metilo-4-nitrofenilo)-2-terc-pivalato de butoxietilo (9 g, 21,63 mmol) en EtOH (50 ml) y EtOAc (50 ml) se añadió Pt/C (1,5 g), que se adjunta con un globo de H₂. Se añadió más Pt/C (500 mg) después de 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a ta durante otra 2h. La mezcla de reacción se filtró sobre celite, se concentró para dar el producto (S)-2-(4-amino-2-bromo-6-metilfenilo)-2-terc-pivalato de butoxietilo (**65G**) y se progresó al siguiente paso sin purificación. A una solución de (S)-2-(4-amino-2-bromo-6-metilfenilo)-2-terc-pivalato de butoxietilo (**65G**) (21,63 mmol) en HOAc/THF (80 ml, 1:1) se añadió KSCN a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 0,5 h. A continuación, BR₂ se añadió lentamente, se hizo reaccionar a 0°C. La reacción se inactivó mediante la adición de solución sat. NaHSO₃, extraído por EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se purificó mediante columna de gel de sílice, eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexanos para dar **65H** (2,3 g, 24% en 2 etapas). ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃OD) δ:7,15 (s, 1H), 5,51 (t, J=7 Hz, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,15 (s, 9H), 1,10 (s, 9H).
CLEM-ESI⁺: calculado para C₁₉H₂₇BrN₂O₄S: 443,1 (M+H⁺); Encontrado: 443,1 (M+H⁺).

Paso 7.

Preparación de (S)-2-(7-bromo-2-cloro-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-pivalato de butoxietilo (**65i**): La mezcla reactiva de (S)-2-(2-amino-7-bromo-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-pivalato de butoxietilo (**65H**) (100 mg, 0,226 mmol), nitrito de t-butilo (32 ul, 0,271 mmol), CuCl₂ (36 mg, 0,271 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) se hizo reaccionar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó por EtOAc, se lavó con agua, se extrajo por EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexanos para dar **65i** (90 mg, 86%).
CLEM-ESI⁺: calculado para C₁₉H₂₅ClBrNO₃S: 462,0 (M+H⁺); Encontrado: 462,1 (M+H⁺).

Paso 8.

Preparación de (S)-2-(7-bromo-2-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-pivalato de butoxietilo (**65J**): La mezcla de reacción de (S)-2-(7-bromo-2-cloro-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-pivalato de butoxietilo (**65i**) (90 mg, 0,195 mmol), NaOMe en MeOH (25% en peso, 66 ul) en MeOH (3 ml) se calentó a 50°C durante 20 min en un vial de microondas sellado. La mezcla de reacción se lavó con solución sat. NaHCO₃, extraído por EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró, concentró y se purificó mediante columna de gel de sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos para dar **65J** (70 mg, 79%).

CLEM-ESI⁺: calculado para C₂₀H₂₈BrNO₄S: 458,1 (M+H⁺); Encontrado: 458,1 (M+H⁺).

Paso 9.

Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-2-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)pivalato de etilo (**65K**): La mezcla de reacción de (S)-2-(7-bromo-2-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-pivalato de butoxietilo (**65K**) (70 mg, 0,153 mmol), 2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-hidrocloruro de ácido ilborónico (58 mg, 0,23 mmol), 2N K₂CO₃ (380ul), Pd (PPH₃)₄ (17 mg, 0,015 mmol) en DME (3 ml) se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con solución sat. NaHCO₃, extraído por EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró hacia abajo y se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos para dar **65K**.

CLEM-ESI⁺: calculado para C₃₁H₃₆N₂O₅S: 549,2 (M+H⁺); Encontrado: 549,0 (M+H⁺).

Paso 10.

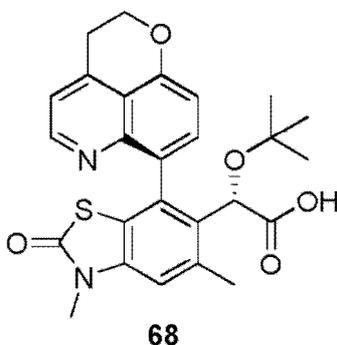
Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-2-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)etanol: La mezcla de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-2-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)pivalato de acetato (**65K**) (20 mg, 0,036 mmol), NaOH₂N (360 ul) en THF/MeOH (1:1, 2 ml) se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción después se lavó con solución sat. NaHCO₃, extraído por EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró, concentró y se purificó mediante columna de gel de sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos para dar el producto (11 mg).

CLEM-ESI⁺: calculado para C₂₆H₂₈N₂O₄S: 465,2 (M+H⁺); Encontrado: 465,7 (M+H⁺).

Paso 11.

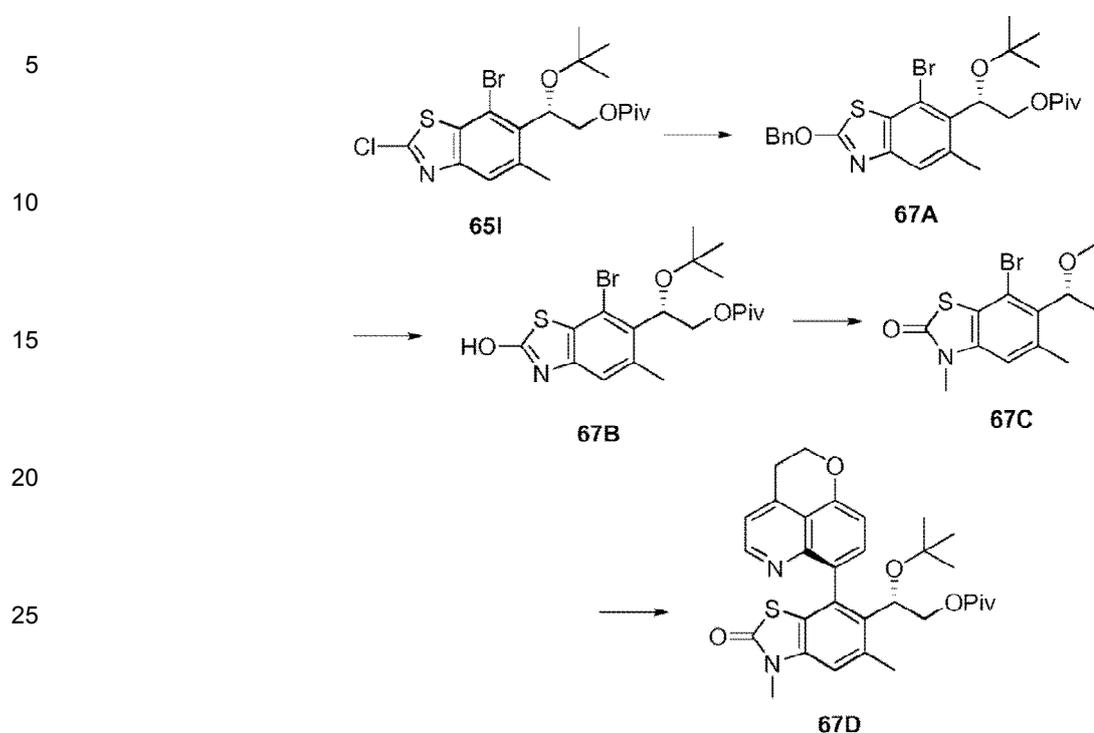
Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-2-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**66**): a una solución de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-2-metoxi-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)etanol (11 mg, 0,024 mmol) en acetonitrilo húmedo (0,75% v H₂O), se añadió solución madre de H₆IO₅/CrO₃ (0,439 mmol, 500 ul) a 0°C. Después de que la reacción se terminó, la reacción se inactivó mediante la adición de 1,5 MK₂HPO₄, extraído por EtOAc, la fase orgánica se lavó con NaHSO₃/salmuera (1:1), se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con 20-80% de EtOAc en hexanos para dar **66** (3,1 mg). ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃OD) δ:8,63 (d, J=4,4 Hz, 1H); 7,68 (d, J=8,0 Hz, 1H); 7,54 (s, 1H); 7,38 (d, J=4,8 Hz, 1H); 7,14 (d, J=7,6 Hz, 1H); 5,08 (s, 1H); 4,58-4,53 (m, 2H); 4,11 (s, 3H); 3,39 (t, J=6,0 Hz, 2H); 2,61 (s, 3H); 0,87 (s, 9H) ppm. CLEM-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₇N₂O₅S: 479,16 (M+H⁺); Encontrado: 479,00, 480,02 (M+H⁺).

Ejemplo 26. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-3,5-dimetil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**68**).



Compuesto **68**: ¹H-RMN: 400 MHz, (CDCl₃) δ:8,66 (d, J=4,0 Hz, 1H); 7,69 (d, J=8,4 Hz, 1H); 7,29 (d, J=4,0 Hz, 1H); 7,16 (d, J=8,4 Hz, 1H); 6,97 (s, 1H); 4,94 (s, 1H); 4,59 (dd, J₁= 5,2 Hz, J₂= 9,6 Hz, 2H); 3,44 (s, 3H); 3,39 (t, J=5,6 Hz, 2H); 2,64 (s, 3H); 0,90 (s, 9H). CLEM-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ c ALCD para C₂₆H₂₇N₂O₅S-479.16 (M+H⁺);

Encontrado: 479,04, 480,06 (M+H⁺).



Paso 1.

Preparación de (S)-2-(2-(benciloxi)-7-bromo-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-pivalato de butoxietilo (**67A**): NaH (415 mg, 10,38 mmol) se añadió a BnOH, se agitó a ta durante 0,5 h. La solución NaOBn se transfirió a un matraz cargado con (S)-2-(7-bromo-2-cloro-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-pivalato de butoxietilo (**65i**) (1,6 g, 3,46 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 45 min. La mezcla de reacción se lavó por sat NaHCO₃, extraído por EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtró, concentró, destilada más NaOH apagado. El residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con 0-50% de EtOAc en hexanos.

¹H-RMN: 400 MHz, (CDCl₃) δ:7,52-7,24 (m, 6H), 5,58 (s, 2H), 5,57-5,45 (m, 1H), 4,35-4,27 (m, 1H), 4,18- 4,12 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,07 (s, 18H).

Paso 2.

Preparación de (S)-2-(7-bromo-2-hidroxi-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-pivalato de butoxietilo (**67B**): La mezcla de (S)- 2-(2-(benciloxi)-7-bromo-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-pivalato de butoxietilo (**67A**), Pd/C (800 mg) en EtOAc/EtOH (10 ml, 1:1) se cargó en un matraz con balón H₂, y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró sobre celite, se concentró d poseer, se purificó mediante columna de gel de sílice, eluyendo con 0-50% de EtOAc en hexanos para dar **67B** (850 mg).

¹H-RMN: 400 MHz, (CDCl₃) δ:8,99 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,45 (t, J=7 Hz, 4,26 a 4,22 (m, 1H), 04/14 a 04/09 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,13 (s, 18H).

Paso 3.

Preparación de (S)-2-(7-bromo-3,5-dimetil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-pivalato de butoxietilo (**67C**): a una solución de (S)-2-(7-bromo-2-hidroxi-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-pivalato de butoxietilo (**67B**) (40 mg, 0,090 mmol) en THF (1 ml) se añadió KOtBu (0,14 ml, 0,135 mmol, 1 M en THF) lentamente a -78°C. Después se añadió a -78°C y se agitó a -78°C durante 15 min 15 min, Mel (8,5 ul, 0,135 mmol). A continuación, se hizo reaccionar la reacción a temperatura ambiente para 3hs. La mezcla de reacción se lavó con solución sat. NaHCO₃, extraído por EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró, concentró y se purificó mediante columna de gel de sílice, eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexanos para dar **67C** (30 mg, 73%).

¹H-RMN: 400 MHz, (CDCl₃) δ:6,79 (s, 1H), 5,49-5,45 (m, 1H), 4,27 a 4,23 (m, 1H), 4,14 a 4,10 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,46 (s, 18H).

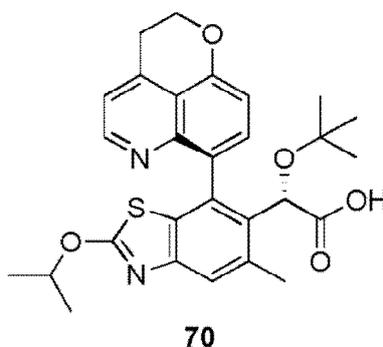
Paso 4.

Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-3,5-dimetilo-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-il)pivalato de etilo (**67D**): La mezcla de reacción de (S)-2-(7-bromo-3,5-dimetilo-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-pivalato de butoxietilo (**67C**) (20 mg, 0,044 mmol), 2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7- hidrocloreuro de ácido ilborónico (16,5 mg, 0,066 mmol), 2N K₂CO₃ (0,12 ml, 0,22 mmol), Pd (PPh₃)₄ (5,0 mg, 0,0044 mmol) en DME (1 ml) se calentó a 120°C en un vial de microondas sellado para 3hs. La mezcla de reacción se lavó con solución sat. NaHCO₃, extraído por EtOAc, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, concentró y se purificó mediante columna de gel de sílice, eluyendo con 0-60% de EtOAc en hexanos para dar el producto (15 mg, 62%).

CLEM-ESI⁺: calculado para C₃₁H₃₆N₂O₅S: 549,2 (M+H⁺); Encontrado: 549,0 (M+H⁺).

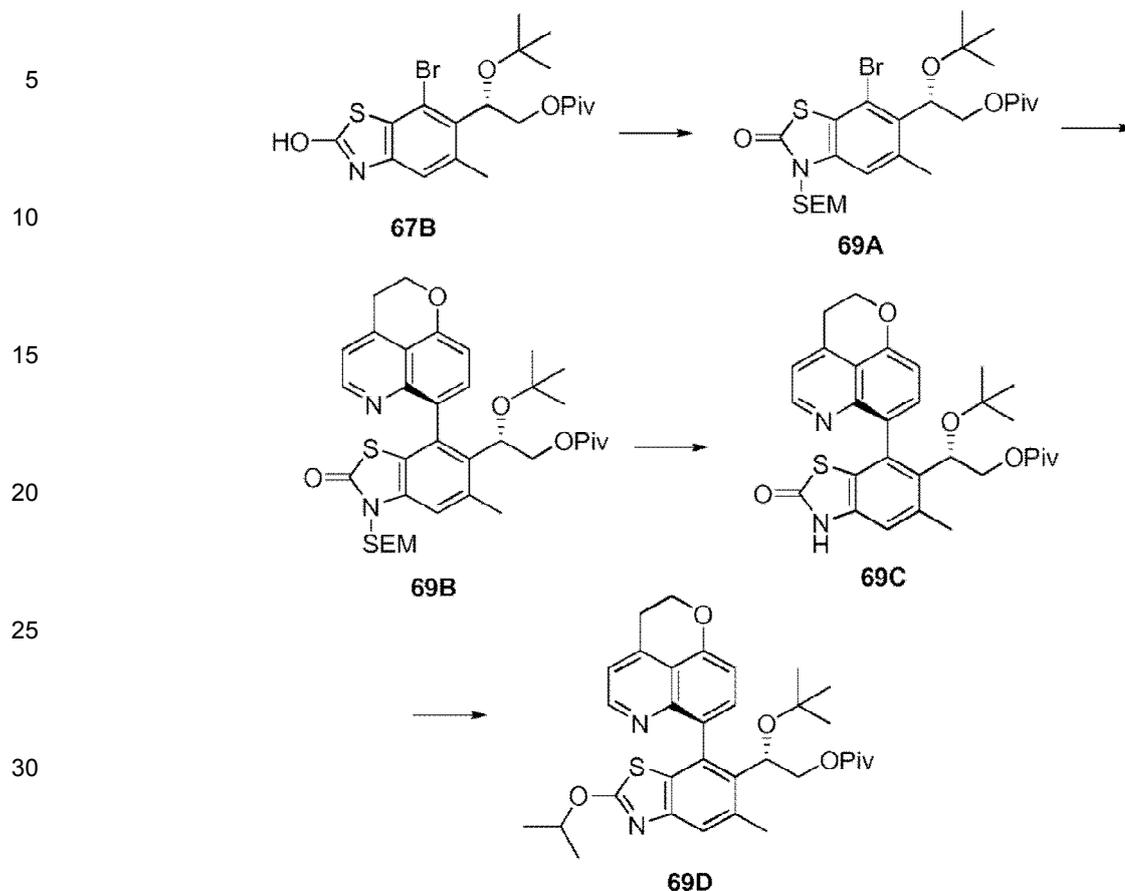
El resto de la síntesis del compuesto **68** es análoga a la preparación del compuesto **66** a partir del compuesto **65K** en el Ejemplo 25.

Ejemplo 27. Preparación del compuesto (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-2-isopropoxi-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**70**).



Compuesto **70** : ¹H-RMN: 400 MHz, (CDCl₃) δ: 8,60 (d, J=4,8 Hz, 1H); 7,76 (d, J=7,6 Hz, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,28 a 7,26 (m, 1H); 7,15 (d, J=8,0 Hz, 1H); 5,37-5,30 (m, 1H); 4,97 (s, 1H); 4,61-4,57 (m, 2H); 3,39 (t, J=6,2 Hz, 2H); 2,64 (s, 3H); 1,39 (dd, J₁= 6,4 Hz, J₂= 14 Hz, 6H); 0,91 (s, 9H).

CLEM-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₃₁N₂O₅S: 507,19 (M+H⁺); Encontrado: 507,01, 508,07 (M+H⁺).

**Paso 1.**

Preparación de (S)-2-(7-bromo-5-metilo-2-oxo-3-((2-(trimetilsilil) etoxi) metilo)-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-butoxi etilo pivalato (**69A**): Preparado por el método similar para hacer (S)-2-(7-bromo-3,5-dimetilo-2-oxo-2,3-benzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-pivalato de butoxietilo (67C) en el Ejemplo 26 a partir de **67B** usando 2-(trimetilsililo) cloruro de Etoximetilo (SEMC1) en lugar de yoduro de metilo.

$^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CDCl_3) δ : 7,05 (s, 1H); 5,53-5,49 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,32-4,27 (m, 1H), 4,18 a 4,14 (m, 1H), 3,66 (t, J=8 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,19 (s, 1 8H), 0,97 hasta 0,89 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Paso 2.

Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-3,5-dimetilo-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-il)pivalato de etilo (**69B**): preparado por el método similar para hacer **67D** de **67C** en el Ejemplo 26. CLEM-ESI $^+$: Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_6\text{SSi}$: 665,3 (M+H $^+$); Encontrado: 664,9 (M+H $^+$).

Paso 3.

Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilo-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-il)pivalato de etilo (**69C**): La mezcla de reacción de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-3,5-dimetilo-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-il)pivalato de etilo (**69B**) (250 mg, 0,376 mmol), TBAF (1 M en THF, 1,1 ml, 1,1 mmol) en DME se calentó a 120°C en un vial de microondas sellado durante ^3H . La mezcla de reacción se enfrió, se lavó por sat. NaHCO_3 , extraído por EtOAc, la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, concentrada hacia abajo y se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos para dar **69C** (30 mg, 15%). CLEM-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 535,2 (M+H $^+$); Encontrado: 535,0 (M+H $^+$).

Paso 4.

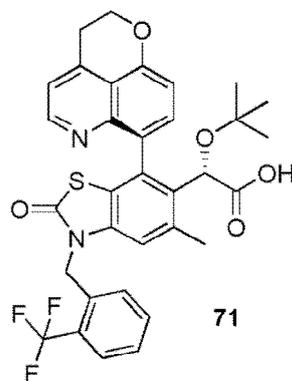
Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-2-isopropoxi-5-metilo-benzo[d]tiazol-6-il)pivalato de etilo (**69D**): La mezcla de reacción de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-

dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilo-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-il)pivalato de etilo (**69C**) (30 mg, 0,056 mmol), Ag_2CO_3 (50% en peso sobre celita, 310 mg, 0,56 mmol), bromuro de isopropilo (160 μ l, 1,68 mmol) en benceno/DME (1:1, 2 ml) se calentó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua, se extrajo por EtOAc, la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con 0-60% de EtOAc en hexanos para dar el producto (15 mg, 46 %).
 CLEM-ESI⁺: calculado para $C_{33}H_{40}N_2O_5S$: 577,3 (M+H⁺); Encontrado: 577,0 (M+H⁺).

El resto de la síntesis del compuesto **70** es análoga a la preparación del compuesto **66** a partir del compuesto **de 65K** en el Ejemplo 25.

Ejemplo 28. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilo-2-oxo-3-(2-(trifluorometilo) bencilo)-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**71**).

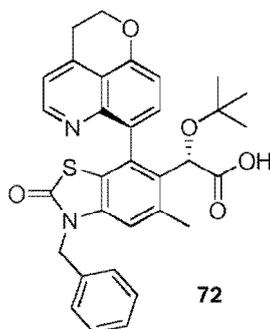
El compuesto **71** se preparó a partir del compuesto **69C** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **67C** (excepto que 1-(bromometilo)-2-(trifluorometilo) benceno se utilizó en lugar de yoduro de metilo) en el Ejemplo 26, y el resto de la síntesis de compuesto **71** es análogo a la preparación del compuesto **66** a partir del compuesto **de 65K** en el Ejemplo 25.



Compuesto **71** : ¹H-RMN: 400 MHz, (CDCl₃) δ : 8,72 (s, 1H); 7,76-7,73 (m, 2H); 7,50 (t, J=7,6 Hz, 1H); 7,42 (t, J=7,4 Hz, 1H); 7,33 (t, J=4,0 Hz, 1H); 7,2 (d, J=8,0 Hz, 1H); 7,13 (d, J=6,8 Hz, 1H); 6,72 (s, 1H); 5,34 (s, 1H); 4,95 (s, 1H); 4,65-4,60 (m, 2H); 3,42 (t, J=5,4 Hz, 2H); 2,52 (2, 3H); 0,88 (s, 9H).
¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ : -60,73. CLEM-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para $C_{33}H_{30}F_3N_2O_4S$: 623,18 (M+H⁺); Encontrado: 623,09, 624,09 (M+H⁺).

Ejemplo de Referencia 29. Preparación de (S)-2-((S)-3-bencilo-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilo-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-butoxiacético (**72**).

El compuesto **72** se preparó a partir del compuesto **69C** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **67C** (excepto que el bromuro de bencilo se utilizó en lugar de yoduro de metilo) en el Ejemplo 26, y el resto de la síntesis del compuesto **71** es análoga a la preparación de compuesto **66** a partir del compuesto **de 65K** en el ejemplo 25.



Compuesto **72** : ¹H-RMN: 400 MHz, (CDCl₃) δ : 8,67 (d, J=4,0 Hz, 1H); 7,70 (d, J=8,4 Hz, 1H); 7,37-7,36 (m, 4H); 7,34-7,29 (m, 2H); 7,16 (d, J=8,4 Hz, 1H); 6,92 (s, 1H); 5,21-5,01 (dd, J₁=15,6 Hz, J₂=79,6 Hz, 2H); 4,92 (s, 1H);

4,63-41,56 (m, 2H); 3,39 (t, J=5,8 Hz, 2H); 2,55 (s, 3H); 0,88 (s, 9H). CLEM-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₂H₃₁N₂O₅S: 555,19 (M+H⁺); Encontrado: 555,08, 556,12 (M+H⁺).

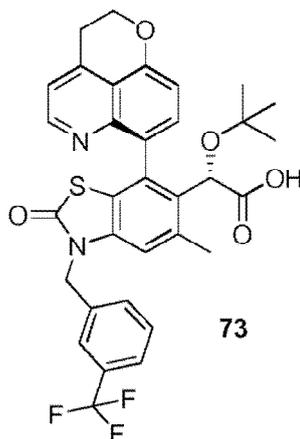
5 Ejemplo de Referencia 30. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilo-2-oxo-3-(3-(trifluorometilo) bencilo)-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**73**).

10 El compuesto **73** se preparó a partir del compuesto **69C** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **67C** (excepto que 1-(bromometilo)-3-(trifluorometilo) benceno se utilizó en lugar de yoduro de metilo) en el Ejemplo 26, y el resto de la síntesis del compuesto **71** es análogo a la preparación del compuesto **66** a partir del compuesto **de 65K** en el Ejemplo 25.

15

20

25



30

35 Compuesto **73**: ¹H-RMN: 400 MHz, (CDCl₃) δ: 8,68 (s, 1H); 7,71 (d, J=7,6 Hz, 1H); 7,64 (s, 1H); 7,59 (d, J=6,4 Hz, 1H); 7,51-7,48 (m, 2H); 7,32 (d, J=3,2 Hz, 1H); 7,18 (d, J=7,6 Hz, 1H); 6,87 (s, 1H); 5,25 a 5,6 (dd, J₁=16 Hz, J₂=63,2 Hz, 2H); 4,94 (s, 1H); 4,65-4,59 (m, 2H); 3,43 (t, J=5,2 Hz, 1H); 2,56 (s, 3H); 0,88 (s, 9H). CLEM-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₉N₃O₄S: 623,18 (M+H⁺); Encontrado: 623,04, 624,09 (M+H⁺).

35

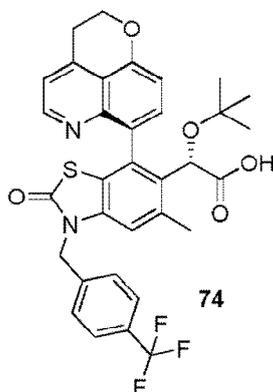
40 Ejemplo de Referencia 31. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilo-2-oxo-3-(4-(trifluorometilo) bencilo)-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**74**).

45 El compuesto **74** se preparó a partir del compuesto **69C** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **67C** (excepto que 1-(bromometilo)-4-(trifluorometilo) benceno se utilizó en lugar de yoduro de metilo) en el Ejemplo 26, y el resto de la síntesis del compuesto **71** es análoga a la preparación del compuesto **66** a partir del compuesto **de 65K** en el Ejemplo 25.

45

50

55

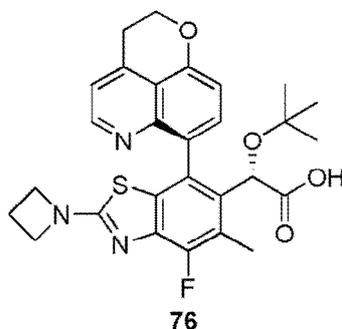


60

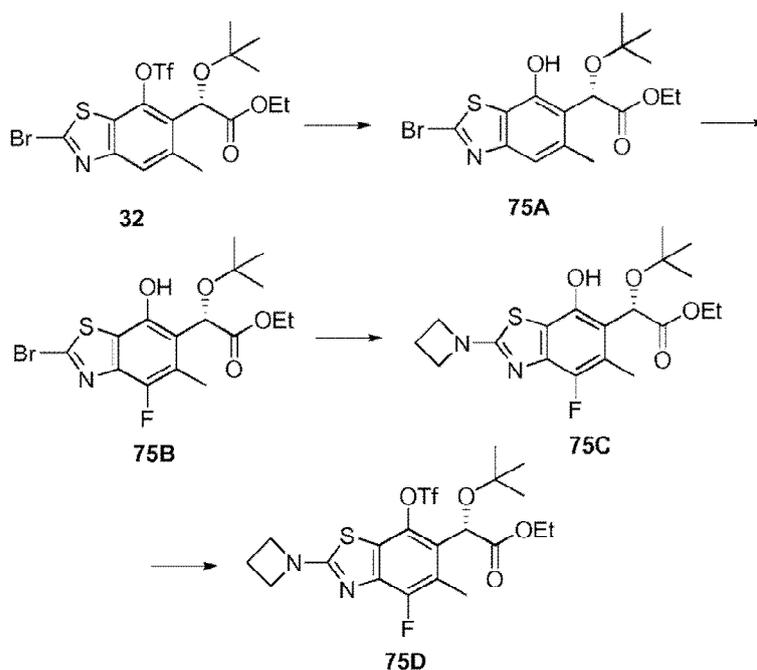
65 Compuesto **74**: ¹H-RMN: 400 MHz, (CDCl₃) δ: 8,67 (d, J=4,4 Hz, 1H); 7,70 (d, J=8,0 Hz, 1H); 7,63 (d, J=8,0 Hz, 1H); 7,46 (d, J=7,6 Hz, 1H); 7,31 (d, J=4,0 Hz, 1H); 6,86 (s, 1H); 5,25 a 5,7 (dd, J₁=16, J₂=56,8 Hz, 2H); 4,93 (s, 1H); 4,63-4,58 (m, 2H); 3,40 (t, J=5,8 Hz, 2H); 2,56 (s, 3H); 0,88 (s, 9H), CLEM-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ calculado para C₃₃H₃₀F₃N₂O₅S: 623,18 (M+H⁺); Encontrado: 623,06, 624,14 (M+H⁺).

65

Ejemplo 32. Preparación de (S)-2-((S)-2-(azetidina-1-il)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il) - 4-fluoro-5-metilo-benzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-ácido butoxiacético (**76**).



Compuesto **76** : $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 8,65 (d, $J=4,4$ Hz, 1H); 7,70 (d, $J=7,6$ Hz, 1H); 7,39 (d, $J=4,4$ Hz, 1H); 7,16 (d, $J=7,6$ Hz, 1H); 5,04 (s, 1H); 4,57 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 4,15-4,10 (m, 4H); 3,41 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 2,50-2,46 (m, 6H); 0,90 (s, 9H). CLEM-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$: 522,19 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 521,99, 523,00 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Paso 1.

Preparación de (S)-etilo 2-(2-bromo-7-hidroxi-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-butoxiacetato (**75A**): A una solución de (S)-etilo 2-(2-bromo-5-metilo-7-(trifluorometilsulfonilo)benzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-butoxiacetato (**32**): (500 mg, 0,938 mmol) en THF (5 ml) se añadió TBAF (1,0 M en THF, 4 ml) lentamente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con una mezcla de H_2O (20 ml) y HOAc (200 μl), se extrajo por EtOAc, la fase orgánica se lavó por sat. NaHCO_3 , se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexanos para dar **75A** (380 mg). CLEM-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrNO}_4\text{S}$: 402,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 401,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Paso 2.

Preparación de (S)-etilo 2-(2-bromo-4-fluoro-7-hidroxi-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-butoxiacetato (**75B**): La mezcla de reacción de (S)-etilo 2-(2-bromo-7-hidroxi-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-butoxiacetato (**75A**) (380 mg, 0,948 mmol), Selectfluor (1,9 g, 4,74 mmol) en acetonitrilo (7 ml) se hizo reaccionar a 0°C durante 5 días. La

mezcla de reacción se lavó con 1,5 M KH_2PO_4 , extraído por EtOAc, la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, concentró hacia abajo y se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexanos para dar **75B** (137 mg, 35%). CLEM-ESI⁺: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{FNO}_4\text{S}$: 420,0 (M+H⁺); Encontrado: 420,1 (M+H⁺).

5 Paso 3.

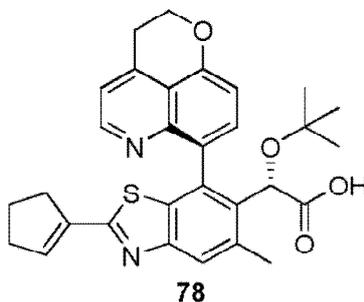
Preparación de (S)-etilo 2-(2-(azetidina-1-il)-4-fluoro-7-hidroxi-5metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-butoxiacetato (**75C**): Preparado por el método similar para hacer (S)-2-(2-(azetidina-1-il)-5-metilo-7-(trifluorometilsulfonyloxi)benzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-butoxiacetato (**33**) en el Ejemplo 10. CLEM-ESI⁺: calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$: 397,2 (M+H⁺); Encontrado: 397,0 (M+H⁺).

15 Paso 4.

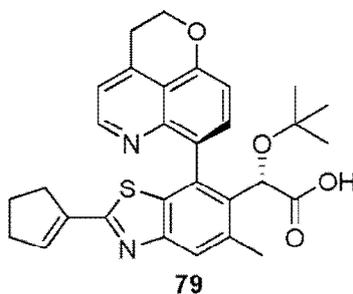
Preparación de (S)-etilo 2-(2-(azetidina-1-il)-4-fluoro-5-metilo-7-(trifluorometilsulfonyloxi)benzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-butoxiacetato (**75D**): La mezcla de reacción de (S)-etilo 2-(2-(azetidina-1-il)-4-fluoro-7-hidroxi-5metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-butoxiacetato (**75C**) (50 mg, 0,126 mmol), triflímite N-fenilo (90 mg, 0,252 mmol), CS_2CO_3 (82 mg, 0,126 mmol) en THF (2 ml) se agitó a ta. Después de terminada la reacción, la reacción se lavó por NaHCO_3 sat., extraído por EtOAc, la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, concentró y se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexanos para dar **75D** (50 mg, 75%). CLEM-ESI⁺: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$: 529,1 (M+H⁺); Encontrado: 529,0 (M+H⁺).

El resto de la síntesis del compuesto **76** es análoga a la preparación del compuesto **35** a partir del compuesto **33** en el Ejemplo 10.

25 Ejemplo 33. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-2-ciclopentenilo-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**78**) y (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-2-ciclopentenilo-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**79**).

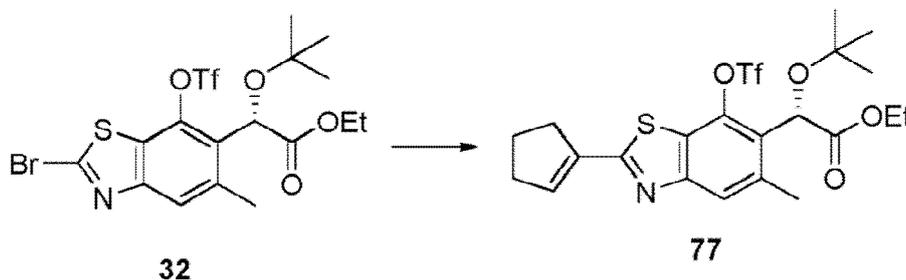


45 Compuesto **78**: ¹H-RMN: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 8,78 (d, J=5,6 Hz, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,90 (d, J=8,0 Hz, 1H); 7,85 (d, J=5,6 Hz, 1H); 7,43 (d, J=7,6 Hz, 1H); 6,58 (s, 1H); 5,23 (s, 1H); 4,72-4,69 (m, 2H); 3,66 (t, J=5,8 Hz, 2H); 2,85-2,83 (m, 2H); 2,76 (s, 3H); 2,56 (m, 2H); 2,7 a 2,2 (m, 2H); 0,941 (s, 9H).



60 Compuesto **79**: ¹H-RMN: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 8,71 (d, J=5,2 Hz, 1H); 8,22 (d, J=8,0 Hz, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,77 (d, J=6,0 Hz, 1H); 7,47 (d, J=8,0 Hz, 1H); 6,56 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 4,70 (t, J=6,0 Hz, 2H); 3,63 (t, J=6,2 Hz, 2H); 2,84-2,83 (m, 2H); 2,72 (s, 3H); 2,55-2,54 (m, 2H); 2,7 hasta 2,3 (m, 2H); 0,94 (s, 9H).

65



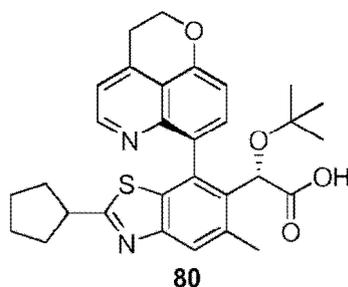
15 Preparación de (S)-etilo 2-terc-butoxi-2-(2-ciclopentenilo-5-metilo-7-(trifluorometilsulfonilo)oxi)benzo[d]tiazol-6-il) acetato de etilo (**77**). A una solución de **32** carbonato (100 mg, 0,19 mmol) en tolueno (1 ml), etanol (0,5 ml), agua (0,5 ml) se añadió de potasio (77 mg, 0,56 mmol), ácido ciclopentenilborónico (25 mg, 0,22 mmol), y Pd (PPH₃)₄ (11 mg, 0,0094 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 2 h. La reacción se enfrió a ta y se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron, se secaron, se filtraron, y se concentraron a *vacío*. El material en

20 bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos) para dar 96 mg de **77**. ¹H-RMN: 400 MHz, (CDCl₃) δ: 7,82 (s, 1H), 6,72 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,17 (s, 9H), 1,13 (t, J=7 Hz, 3H).

25 El resto de la síntesis de **78** y **79** sigue el sam e ruta que en el Ejemplo 10 a partir del compuesto **33**.

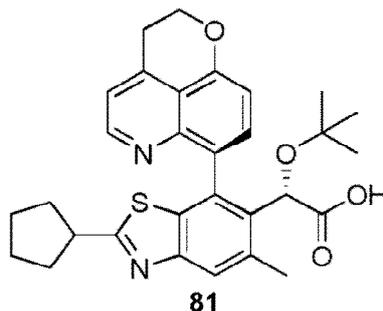
25 Ejemplo 34. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-2-ciclopentilo-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**80**) y (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-2-ciclopentilo-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**81**).

30 El compuesto **80** se preparó a partir del compuesto **78** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **8F** de **8E** en el Ejemplo 4.



45 Compuesto **80**: ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃OD) δ: 8,77 (d, J=6,0 Hz, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,88 (d, J=8,0 Hz, 1H); 7,83 (d, J=6,0 Hz, 1H); 7,42 (d, J=8,0 Hz, 1H); 5,23 (s, 1H); 4,73-4,69 (m, 2H); 3,67-3,64 (m, 2H); 3,53-3,44 (m, 1H); 2,75 (s, 1H); 2,17 a 2,14 (m, 2H); 1,81-1,71 (m, 6H); 0,90 (s, 9H).

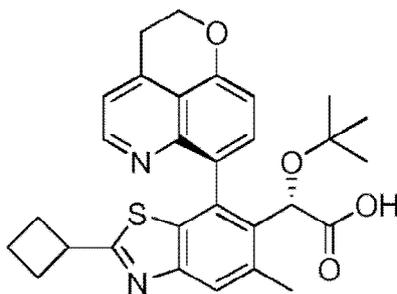
50 El compuesto **81** se preparó a partir del compuesto **79** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **77** a partir de **8E** en el Ejemplo 4.



Compuesto **81** : $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 8,67 (d, $J=5,2$ Hz, 1H); 8,15 (d, $J=8,4$ Hz, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,68 (d, $J=5,6$ Hz, 1H); 7,41 (d, $J=8,4$ Hz, 1H); 5,27 (s, 1H); 4,69-4,65 (m, 2H); 4,67 (t, $J=6,2$ Hz, 2H); 3,59 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 3,50-3,42 (m, 1H); 2,71 (s, 3H); 2,16 a 2,13 (m, 2H); 1,78-1,70 (m, 6H); 0,90 (s, 9H).

5 Ejemplo 35. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-2-ciclobutil-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il) - benzo 5-metilo-[d]tiazol-6-il)ácido acético (**82**).

10 **[0432]** El compuesto **82** se preparó a partir del compuesto **32** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **77** en el Ejemplo 33, excepto bromuro de ciclobutilo de zinc se utilizó en lugar de ácido ciclopentenilborónico.

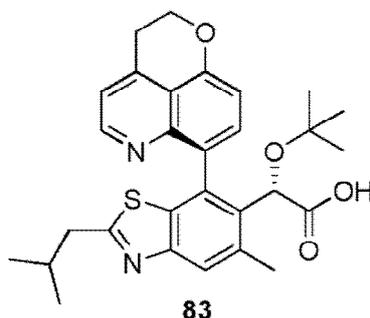


25 **82**

30 Compuesto **82**: $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ 8,79 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (dd, $J=13,1$, 6,9 Hz, 2H), 7,44 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,71 (dt, $J=11,5$, 5,8 Hz, 2H), 3,91 (p, $J=8,3$ Hz, 1H), 3,67 (t, $J=5,8$ Hz, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,39-2,27 (m, 2H), 2,19 a 2,5 (m, 1H), 0,91 (s, 9H). CLEM-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 503,20 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 503,07, 504,10 ($\text{M}+\text{H}^+$).

35 Ejemplo 36. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-2-isobutilo 5-metilo-benzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**83**) y (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-2-isobutilo-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**84**).

40 Compuestos **83** y **84** se prepararon a partir del compuesto **32** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **77** en el Ejemplo 33, excepto tributilo (2-metilprop-1-enilo) estannano se utilizó en lugar de ácido ciclopentenilborónico. Además, la hidrogenación se realizó de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar **8F** de **8E** en el Ejemplo 4.

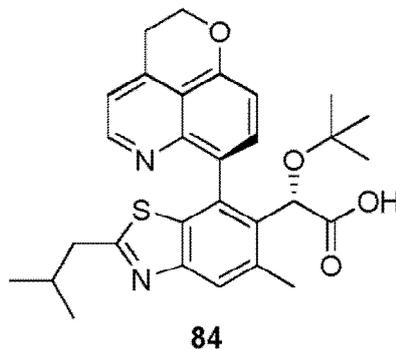


55 **83**

60 Compuesto **83** : $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 8,74 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,69 (m, 2H), 3,61 (t, $J=5,9$ Hz, 2H), 2,90 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 0,97 (d, $J=6,5$ Hz, 6H), 0,91 (s, 9H). LC MS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 505,22 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 505,06, 506,06 ($\text{M}+\text{H}^+$).

60

65



20

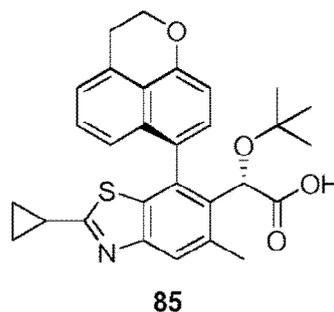
Compuesto **84**: $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ 8,65 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 5,0,28 (s, 1H), 4,65 (t, $J=6,1$ Hz, 2H), 3,55 (t, $J=5,9$ Hz, 2H), 2,89 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,70 (s, 4H), 0,97 (dd, $J=6,6, 3,2$ Hz, 7H), 0,88 (s, 10H).

CLEM-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 505,22 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 505,01, 506,07 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 37. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-2-ciclopropilo-7-(2,3-dihidrobenzo [de] cromen-7-il)-5-metilbenzo [d] tiazol-6-il)ácido acético (**85**).

25

El compuesto **85** se preparó a partir del compuesto **18** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar compuestos **19** y **20** (excepto que el 2,3-dihidrobenzo[de]cromen-7-ácido ilborónico se utilizó en lugar de 2,3-dihidropirano[4, 3,2-de] quinolina-7-ácido ilborónico) en el ejemplo 9.



45

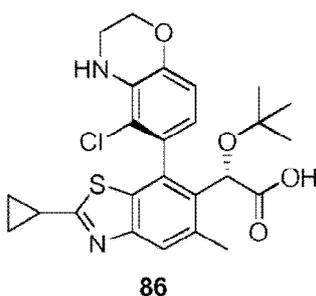
Compuesto **85**: $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 7,70 (s, 1H); 7,29 a 7,19 (m, 4H), 6,95 (d, $J=4$ Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,48-4,45 (m, 2H), 3,29 a 3,27 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,32-2,28 (m, 1H), 1,20 a 1,18 (m, 2H), 1,056-1,03 (m, 2H), 0,96 (s, 9H).

CLEM-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}$: 488,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 488,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

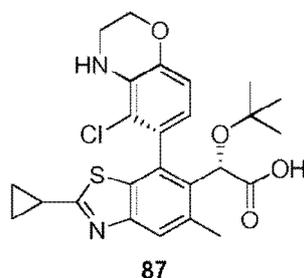
Ejemplo 38. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(5-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-6-il)-2-ciclopropilo-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**86**) y (S)-2-terc-butoxi-2-((R)-7-(5-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-6-il)-2-ciclopropilo-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**87**).

50

Compuestos **86** y **87** se preparó a partir del compuesto **18** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar los compuestos **19** y **20** (excepto que el 5-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-6-ácido ilborónico se usó en lugar de 2,3-dihidro-pirano [4,3,2-de]quinolina-7-ácido ilborónico) en el Ejemplo 9.



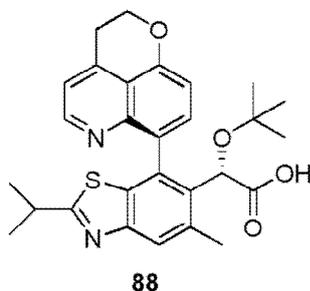
Compuesto **86** : $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 7,63 (d, $J=0,4$ Hz, 1H); 6,74 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,26 (t, $J=4,6$ Hz, 2H), 3,51-3,49 (m, 2H), 2,65 (d, $J=0,4$ Hz, 3H), 2,40-2,36 (m, 1H), 1,26 a 1,23 (m, 2H), 1,13 a 1,11 (m, 2H), 1,09 (s, 9H), CLEM-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: 487,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 487,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Compuesto **87** : $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 7,60 (s, 1H); 6,83-6,78 (m, 2H), 5,27 (s, 1H), 4,27 a 4,24 (m, 2H), 3,51-3,48 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,40-2,36 (m, 1H), 1,28-1,23 (m, 2H), 1,13 a 1,12 (m, 2H), 1,01 (s, 9H), CLEM-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: 487,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 487,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

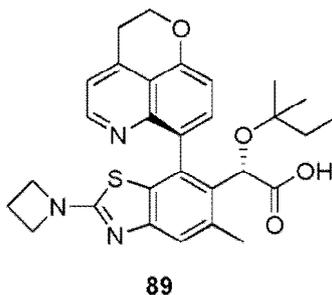
Ejemplo 39. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-2-isopropilo-benzo 5-metilo-[d]tiazol-6-il)ácido acético (**88**).

El compuesto **88** se preparó a partir del compuesto **32** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **77** en el Ejemplo 33, excepto propen-2-il-(tri-n-butilo)tina se utilizó en lugar de ácido ciclopentenilborónico. Además, hidrogenati en se realizó de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar **8F** del **8E** en el Ejemplo 4.

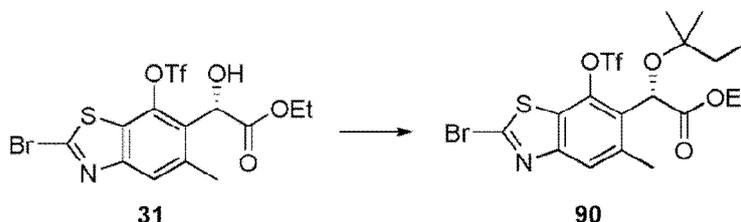


Compuesto **88**: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,70 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,66 -7,60 (m, 1H), 7,31 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,70-4,61 (m, 2H), 3,59-3,51 (m, 2H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,36 (m, 6H), 0,90 (s, 9H). CLEM-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 491,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); encontrado: 491,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 40. Preparación de (S)-2-((S)-2-(azetidina-1-il)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(terc-pentiloxi)ácido acético (**89**).



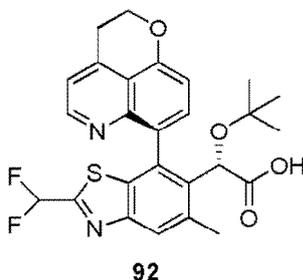
Compuesto **89**: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,75 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 5,09 (d, $J=0,6$ Hz, 1H), 4,69-4,62 (m, 2H), 4,17 (t, $J=7,7$ Hz, 4H), 3,61-3,55 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,58-2,42 (m, 2H), 0,87 (d, $J=2,9$ Hz, 6H), 0,59 (t, $J=7,0$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, CD_3OD) δ -77,77. CLEM: Calculado=518,64, observado: 518,08



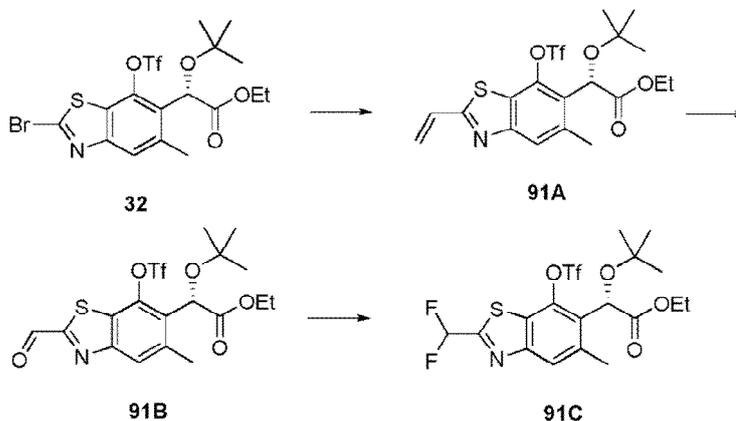
Preparación de **90**: Una suspensión de **31** (740 mg, 1,55 mmol) en acetato terc-amilo (7,0 ml) se trató con 70% ac. HClO_4 (5 ml se añadió L) a 23°C. La reacción se volvió turbia, pero el análisis CLEM indicó una conversión mínima. Más 70% aq. HClO_4 (50 μl) se introdujo. Después de 2 h, se añadió la reacción gota a gota durante 5 min a NaHCO_3 sat. aq. (20 ml). H_2O se añadió (10 ml), y el sistema se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se concentraron, y se trataron con hexano (10 ml). El sistema se concentró de nuevo para eliminar un poco de alcohol t-amílico residual. El residuo se trató con PhH y se cargó en una columna de gel de sílice de ISCO "oro" 12 gramos. La cromatografía (eluyente: hexanos/acetato de etilo) dio **90** (134 mg, 16% de rendimiento) junto con algunos **31** recuperados. ^1H -RMN: 400 MHz, (CDCl_3) δ : 7,80 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,24 a 4,6 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,16 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,80 (t, $J=7,0$ Hz, 3H). ^{19}F -RMN: 376 MHz, (CDCl_3) δ : -73,8

El resto de la síntesis de **89** sigue la misma ruta como el Ejemplo 10 a partir del compuesto **32**.

Ejemplo 41. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-2-(difluorometil)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**92**).



Compuesto **92**: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,67 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 7,78 - 7,75 (m, 1H), 7,29 a 7,22 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,66-4,61 (m, 2H), 3,69 (s, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,17 a 3,16 (m, 1H), 3,13 (dd, $J=4,1, 2,4$ Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 0,90 (s, 9H).



Paso 1.

Preparación de (S)-etilo 2-terc-butoxi-2-(5-metilo-7-(trifluorometilsulfonilo)oxi)-2-vinylbenzo[d]tiazol-6-il)acetato (**91A**): Un horno de microondas vial se cargó con CuI (9,4 mg, 49 μ mol), Pd (PPH₃)₄ (29 mg, 25 μ mol), y **32** (250 mg, 0,494 mmol). El vial se selló y se colocó bajo un vacío. El recipiente se rellenó con argón y se cargó con DMF (1,0 ml) seguido de vinilo (tri-n-butilo)tina (173 μ l, 0,593 mmol). La reacción se agitó a 65°C durante 1 h, después se enfrió a 23°C. Sat. aq. NH₄Cl se añadió (40 ml) y la reacción se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. Se añadió hexano, y la suspensión se concentra de nuevo. El residuo se trató con PhH y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexanos/acetato de Aceta te) dando **91A** (173 mg, 77% de rendimiento). ¹H-RMN: 400 MHz, (CDCl₃) δ : 7,80 (s, 1H), 7,00 (dd, J=18,6, 10,9 Hz, 1H), 6,24 (d, J=18,6 Hz, 1H), 5,82 (d, J=10,9 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,24 a 4,6 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,22 (s, 9H), 1,19 (t, J=6,8 Hz, 3H). ¹⁹F-RMN: 376 MHz, (CDCl₃) δ : -73,8.

Paso 2.

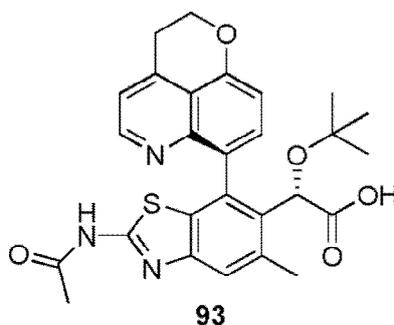
Preparación de (S)-etilo 2-terc-butoxi-2-(2-formil-5-metilo-7-(trifluorometilsulfonilo)oxi)benzo[d]tiazol-6-il)acetato de etilo (**91B**): Una solución de **91A** (170 mg, 0,353 mmol), DCM (5,0 ml) y MeOH (5,0 ml) se enfrió a -78°C y perfundido con gas oxígeno para 3 min. Después, utilizando un ozonizador, una corriente de O₃ en gas de oxígeno se burbujeó a través de la solución durante 5 min. Después de esto, la reacción se agitó durante 10 min, a continuación, roció con gas de oxígeno durante 2 minutos para expulsar la capa de ozono sin reaccionar en solución. Mientras que la reacción estaba todavía en -78°C, sulfuro de dimetilo (200 μ l se añadió) y la reacción se dejó calentar a 0°C. Después de 30 min, 10% w/v aq Na₂S₂O₃ (5 ml) se añadió y la reacción se calentó a 23°C y se agitó durante 10 min. La reacción se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con DCM (3X 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. Se añadió más DCM y la reacción se concentró una vez más para eliminar el metanol residual, dando **91B** (165 mg, 97% de rendimiento). ¹H-RMN: 400 MHz, (CDCl₃) δ : 10,04 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,22-4,00 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,16 (s, 9H), 1,14 (t, J=6,8 Hz, 3H). ¹⁹F-RMN: 376 MHz, (CDCl₃) δ : -73,6.

Paso 3.

Preparación de (S)-etilo 2-terc-butoxi-2-(2-(difluorometil)-5-metilo-7-(trifluorometilsulfonilo)oxi)benzo[d]tiazol-6-il)acetato (**91C**): una solución de Fluolead ® (318 mg, 1,27 mmol) en DCM (1,0 ml) se enfrió a 0°C y se trató con una solución de **91B** (123 mg, 0,254 mmol) en DCM (1,5 ml). La reacción se dejó calentar a 23°C. EtOH absoluto (5 m se añadió L) para iniciar la reacción. Después de 1 h, Fluolead adicional ® (318 mg, 1,27 mmol) se añadió. Una vez que 4 horas habían pasado, 0,5 M ac. NaOH (5 ml) se añadió, y la reacción alcanzó un pH de ~ 2. DCM (10 ml) fue introducido. M NaOH 1,0 aq (~ se añadió 5 ml) gota a gota hasta que el pH alcanzó 12. El sistema se extrajo con DCM (3x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y cuidadosamente se concentraron a un volumen de ~ 3 ml. El sistema se convirtió en una suspensión, que después se filtró. El filtrado se cargó directamente en una columna de gel de sílice de ISCO de "oro" de 12 gramos. La purificación por cromatografía (eluyente: hexanos/acetato de etilo) dio **91C** (67 mg, 52% de rendimiento). ¹H-RMN: 400 MHz, (CDCl₃) δ : 7 0,97 (s, 1H), 6,92 (t, J_{HF}=44,5 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,24-4,8 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,19 (t, J=6,8 Hz, 3H), ¹⁹F-RMN: 376 MHz, (CDCl₃) δ : -73,7 (3F), -110,6 (app, Dd J_{FF} = 4,0 Hz, J_{HF}=44,5 Hz, 2F).

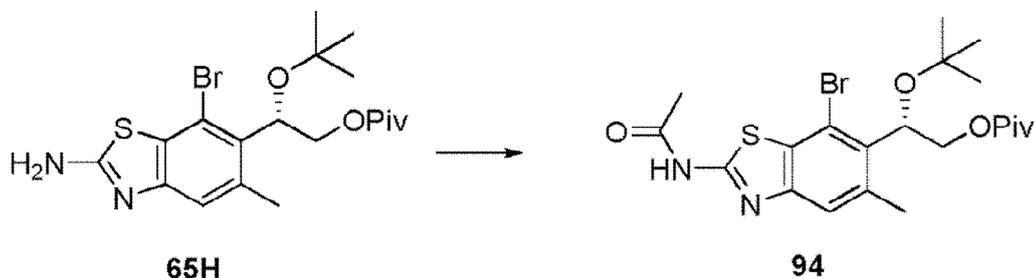
El resto de la síntesis de **92** sigue la misma ruta que en el Ejemplo 10 a partir del compuesto **33**.

Ejemplo 42. Preparación de (S)-2-((S)-2-acetamido-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-ácido butoixiacético (**93**).



Compuesto **93** : ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃OD) δ : ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,73 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,85

(d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,72 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J=10,0$ Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,68 (m, 4H), 3,64-3,57 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 0,91 (s, 9H). CLEM-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₈N₃O₅S: 506,17 (M+H⁺); Encontrado: 506,02, 507,03 (M+H⁺).

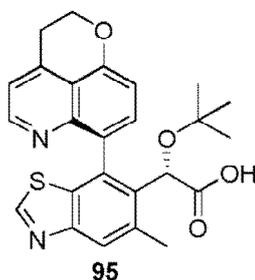


20 Preparación del compuesto (S)-2-(2-acetamido-7-bromo-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-terc-pivalato de butoxietilo (**94**). A una solución de **65H** en CH₂Cl₂ se añadió piridina, anhídrido acético y DMAP. Tras el consumo de material por LC-MS de partida, la mezcla se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna para dar **94**. CLEM-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₉BrN₂O₄S: 487,1 (M+H⁺); Encontrado: 486,9 (M+H⁺).

25 El resto de la síntesis del compuesto **93** es análoga a la preparación del compuesto **66** a partir del compuesto **65J** en el Ejemplo 25

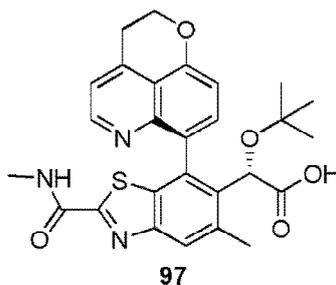
30 Ejemplo 43. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**95**).

El compuesto **95** fue un subproducto en la preparación de **40**.



45 Compuesto **95**: ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃OD) δ:9,40 (s, 1H); 8,82 (d, $J=6,0$ Hz, 1H); 8,17 (s, 1H); 7,93 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); 7,89 (d, $J=6,0$ Hz, 1H); 7,46 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); 5,27 (s, 1H); 4,76-4,71 (m, 2H); 3,69 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 2,81 (s, 3H); 0,92 (s, 9H). CLEM-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₅H₂₄N₂O₄S: 449,2 (M+H⁺); Encontrado: 449,1 (M+H⁺).

50 Ejemplo 44. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilo-2-(metilcarbamoil)benzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**97**).



65 Compuesto **97** : ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃OD) δ:8,77 (d, $J=6,0$ Hz, 1H); 8,18 hasta 8,15 (m, 1H); 7,91 (m, 1H); 7,84 (d, $J=5,2$ Hz, 1H); 7,45 (d, $J=8,4$ Hz, 1H); 5,26 (s, 1H); 4,75-4,71 (m, 2H); 3,67 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 2,93 (s, 3H); 2,79 (s, 3H); 0,92 (s, 9H). CLEM-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₇H₂₇N₃O₅S: 506,2 (M+H⁺); Encontrado:

506,0 (M+H⁺).

Paso 1.

5 Preparación de (S)-6-((S)-1-terc-butoxi-2-etoxi-2-oxoetilo)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilbenzo[d]tiazol-2-carboxílico (**96A**): a una solución del compuesto **38** (40 mg) en THF/MeOH (1:1, 2 ml) se añadió una solución de NaOH (2 M, 100 µl). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Una solución saturada de NH₄Cl se añadió, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó, se filtró, y se concentró a vacío para dar **95A**. ¹H-RMN: 400 MHz, (CD₃OD) δ: 8,63 (d, J=6 Hz, 1H), 8,05 (br s, 1H), 7,63 (d, J=8 Hz, 1H), 7,46 (d, J=6 Hz), 7,21 (d, J=8 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,03 (t, J=7 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H).

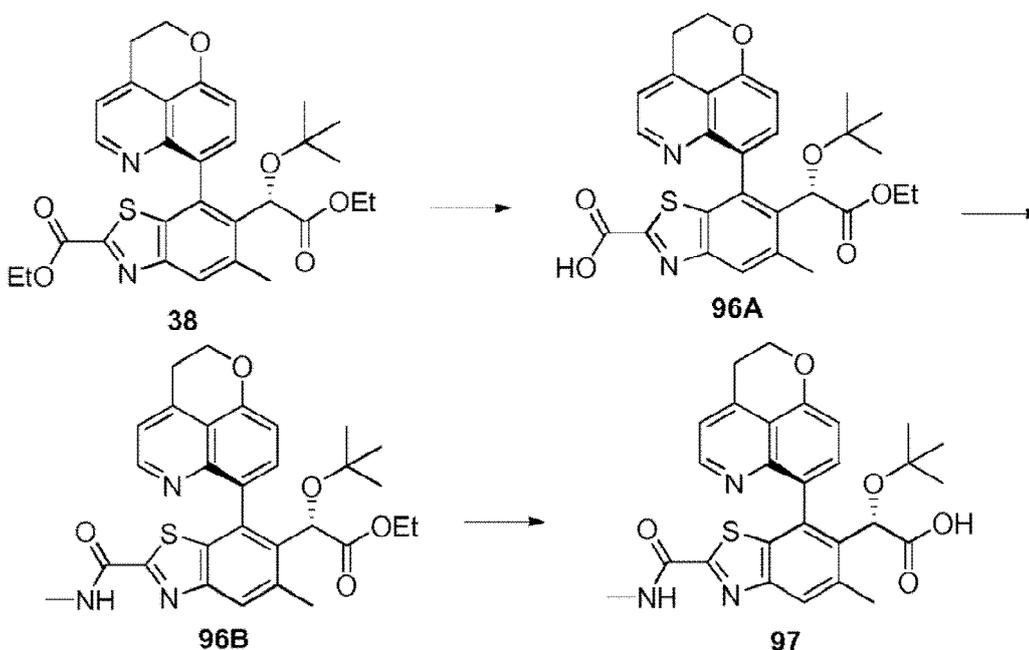
Paso 2.

15 A una solución de **96A** (15 mg) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió carbonildiimidazol (10 mg) y después metilamina (solución en MeOH, 100 µl). Una vez que la conversión es completa por LC-MS, la solución se concentró para dar bruto **96B**. A continuación, THF/MeOH añadió (1:1, 1 ml) seguido de una solución de NaOH (2 M, 100 µl). La mezcla de reacción se agitó a 55-60°C durante 4 h. Se purificó por HPLC de fase inversa para dar 3,8 mg de **97**.

20

25

30



35

40

45 Ejemplo 45. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-5-metilo-2-(fenetilo-carbamoil)benzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**98**).

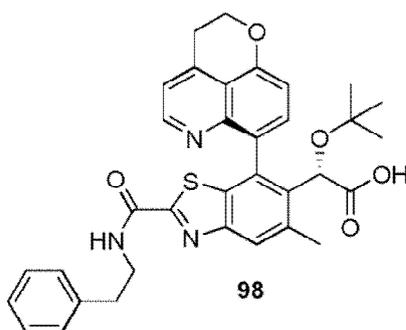
El compuesto **98** se preparó a partir del compuesto **96A** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **97** (excepto que se usó 2-feniletanamina en lugar de metilamina) en el Ejemplo 44.

50

55

60

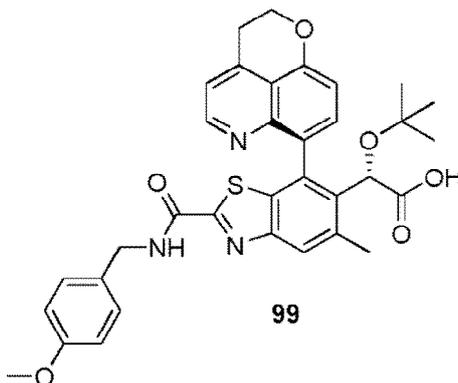
65



Compuesto **98**: $^1\text{H-RMN}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ : 8,76 (d, $J=6,0$ Hz, 1H); 8,17 (s, 1H); 7,90 (d, $J=8$ Hz, 1H); 7,82 (d, $J=6$ Hz, 1H); 7,43 (d, $J=8$ Hz, 1H); 7,20 (m, 5H), 5,26 (s, 1H); 4,71 (m, 2H); 3,64 (t, $J=6$ Hz, 2H); 2,91 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 0,92 (s, 9H). CLEM-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 596,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 596,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 46. Preparación de (S)-2-terc-butoxi-2-((S)-7-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolina-7-il)-2-(4-metoxibencilo-carbamoil)-5-metilbenzo[d]tiazol-6-il)ácido acético (**99**).

El compuesto **99** se preparó a partir del compuesto **96A** de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el compuesto **97** (excepto que se usó 4-metoxibencilamina en lugar de metilamina) en el Ejemplo 44.



Compuesto **99**: CLEM-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: 612,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 612,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 47.

A continuación se ilustran formas de dosificación farmacéuticas representativas, que contienen un compuesto de fórmula I ('Compuesto X'), para uso terapéutico o profiláctico en humanos.

(i) Comprimido 1	mg/comprimido
Compuesto X=	100,0
Lactosa	77,5
Povidona	15,0
Croscarmelosa sódica	12,0
Celulosa microcristalina	92,5
Estearato de magnesio	<u>3,0</u>
	300,0

(ii) Comprimido 2	mg/comprimido
Compuesto X=	20,0
Celulosa microcristalina	410,0
Almidón	50,0
Glicolato sódico de almidón	15,0
Estearato de magnesio	5,0
	500,0

(iii) Cápsula	mg/comprimido
Compuesto X=	10,0
Dióxido de silicio coloidal	1,5
Lactosa	465,5
Almidón pregelatinizado	120,0
Estearato de magnesio	3,0
	600,0

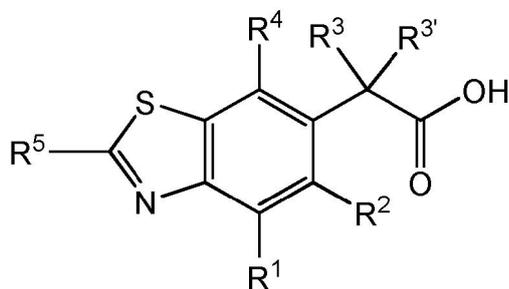
	(iv) Inyección 1 (1 mg/ml)	mg/ml
	<hr/>	
5	Compuesto X=	1,0
	Fosfato de sodio dibásico	12,0
	fosfato de sodio monobásico	0,7
	Cloruro sódico	4,5
10	1,0 N solución de hidróxido sódico (ajuste de pH a 7,0-7,5)	q.s.
	Agua para inyección	q.s. ad 1 mL
15	(v) Inyección 2 (10 mg/ml)	mg/ml
	<hr/>	
	Compuesto X= (forma de ácido libre)	10,0
	Fosfato de sodio monobásico	0,3
20	Fosfato de sodio dibásico	1,1
	Glicol de polietileno 400	200,0
	1,0 N solución de hidróxido sódico (ajuste de pH a 7,0-7,5)	q.s.
25	Agua para inyección	q.s. ad 1 mL
30	(vi) Aerosol	mg/can
	<hr/>	
	Compuesto X=	20,0
	Ácido oleico	10,0
	Tricloromonofluorometano	5.000,0
	Diclorodifluorometano	10.000,0
35	Diclorotetrafluoroetano	5.000,0

Las formulaciones anteriores pueden obtenerse por procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica.

La invención se ha descrito con referencia a varias realizaciones y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, debe entenderse que pueden realizarse muchas variaciones y modificaciones mientras se permanece dentro del alcance de la invención

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula la:



Ia

en el que:

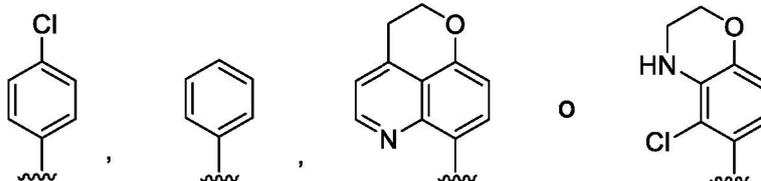
R¹ es H o halo;

R² es halo, H o (C₁-C₆)alquilo;

R³ es (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenilo o -O(C₁-C₆) alquilo, en donde cualquier (C₁-C₆)alquilo o (C₂-C₆)alquenilo de R³ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -O(C₁-C₆)alquilo, halo, oxo y -CN;

R^{3'} es H;

R⁴ es:



R⁵ se selecciona de:

a) H, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₃-C₇)carbociclo, heterociclo, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)-O-R¹¹ y -O-R¹¹, en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹¹ y en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₂-C₆)alquinilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₃-C₇)carbociclo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde el arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹¹;

b) -N(R⁹)R¹⁰ y -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, en donde cada R⁹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo y (C₃-C₇)cicloalquilo, y cada R¹⁰ se selecciona independientemente de R¹¹, -(C₁-C₆)alquilo-R¹¹, -SO₂-R¹¹, -C(=O)-R¹¹, -C(=O)OR¹¹ y -C(=O)N(R⁹)R¹¹; en donde cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₂-C₆)alquinilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo;

c) -(C₂-C₆)alquinilo-(C₃-C₇)carbociclo;

en donde el -(C₂-C₆)alquinilo-(C₃-C₇)carbociclo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z¹; y

d) -NR_eR_f y -C(O)NR_eR_f;

en donde cada Z¹¹ se selecciona independientemente de Z¹⁰, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁-C₄)alquilo, -C(=O)-N((C₁-C₄)alquilo)₂, -C(=O)-arilo, -C(=O)-heterociclo y -C(=O)heteroarilo;

cada Z¹⁰ se selecciona independientemente de

i) halo, oxo, tioxo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo, (C₃-C₇)cicloalquilo-(C₁-C₆)alquilo-, -OH, -O(C₁-C₆)alquilo, -O(C₁-C₆)haloalquilo, -SH, -S(C₁-C₆)alquilo, -SO(C₁-C₆)alquilo, -SO₂(C₁-C₆)alquilo, -NH₂, -NH(C₁-C₆)alquilo y -N(C₁-C₆)alquilo₂;

ii) (C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido con -OH, -O(C₁-C₆)haloalquilo, o -O(C₁-C₆)alquilo; y

iii) arilo, heterociclo y heteroarilo, dicho arilo, heterociclo y heteroarilo está opcionalmente sustituidos con halo, (C₁-C₆)alquilo o COOH;

cada R_a es independientemente H, (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₂-C₆)alquinilo, (C₃-C₇)carbociclo,

heterociclo, arilo, arilo(C₁-C₆)alquilo, heteroarilo o heteroarilo(C₁-C₆)alquilo-, en donde cualquier (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₂-C₆)alquinilo, (C₃-C₇)carbociclo, heterociclo, arilo o heteroarilo de R_a, ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, OH o ciano;

5 cada R_b es independientemente (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₂-C₆)alquinilo, (C₃-C₇)carbociclo, heterociclo, arilo, aril(C₁-C₆)alquilo, heteroarilo o heteroaril(C₁-C₆)alquilo-, en donde cualquier (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₂-C₆)alquinilo, (C₃-C₇)carbociclo, heterociclo, arilo o heteroarilo de R_b, ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, OH y ciano;

10 R_c y R_d se seleccionan cada uno independientemente de H, (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₂-C₆)alquinilo, (C₃-C₇)carbociclo, arilo, aril(C₁-C₆)alquilo-, heterociclo, heteroarilo o heteroaril(C₁-C₆)alquilo-, en donde cualquier (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₂-C₆)alquinilo, (C₃-C₇)carbociclo, heterociclo, arilo o heteroarilo de R_c o R_d, ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, OH o ciano; o R_c y R_d junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo, en donde cualquier heterociclo de R_c y R_d junto con el nitrógeno al que están unidos está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, OH o ciano;

15 cada R_e se selecciona independientemente de -OR_a, (C₁-C₆)alquilo o (C₃-C₇)carbociclo, en donde el (C₁-C₆)alquilo y el (C₃-C₇)carbociclo están cada uno independientemente sustituidos con uno o más grupos Z⁶ y opcionalmente sustituidos con uno o más grupos Z¹; (C₂-C₆)haloalquilo, (C₂-C₆)alquenilo y (C₂-C₆)alquinilo, en donde cualquier (C₂-C₆)haloalquilo, (C₂-C₆)alquenilo o (C₂-C₆)alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z₁; y arilo, heterociclo y heteroarilo en donde el arilo, heterociclo y heteroarilo están cada uno independientemente sustituidos con uno o más grupos Z₅;

20 cada R_f se selecciona independientemente de -R_g, -OR_a, -(C₁-C₆)alquil-Z⁶, -SO₂R_g, -C(O)R_g, C(O)OR_g y -C(O)NR_eR_g; y

25 cada R_g se selecciona independientemente de (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)carbociclo (C₁-C₆)haloalquilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₂-C₆)alquinilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, en donde cualquier (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₇)carbociclo -(C₁-C₆)haloalquilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₂-C₆)alquinilo, arilo, heterociclo o heteroarilo de R_g está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z₁;

30 cada Z¹ se selecciona independientemente de halo, -NO₂, -OH, =NOR_a, -SH, -CN, (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₂-C₆)alquinilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₃-C₇)carbociclo, (C₃-C₇)halocarbociclo, arilo, heteroarilo, heterociclo, -O(C₁-C₆)alquilo, -O(C₂-C₆)alquenilo, -O(C₂-C₆)alquinilo, -O(C₁-C₆)haloalquilo, -O(C₃-C₇)carbociclo, -O(C₃-C₇)halocarbociclo, -Oarilo, -Oheteroarilo, -Oheterociclo, -S(C₁-C₆)alquilo, -S(C₂-C₆)alquenilo, -S(C₂-C₆)alquinilo, -S(C₁-C₆)haloalquilo, -S(C₃-C₇)carbociclo, -S(C₃-C₇)halocarbociclo, -Sarilo, -Sheteroarilo, -Sheterociclo, -S(O)(C₁-C₆)alquilo, -S(O)(C₂-C₆)alquenilo, -S(O)(C₂-C₆)alquinilo, -S(O)(C₁-C₆)haloalquilo, -S(O)(C₃-C₇)carbociclo, -S(O)(C₃-C₇)halocarbociclo, -SO₂(C₁-C₆)alquilo, -S(O)arilo, -S(O)carbociclo, -S(O)heteroarilo, -S(O)heterociclo, -SO₂(C₂-C₆)alquenilo, -SO₂(C₂-C₆)alquinilo, -SO₂(C₁-C₆)haloalquilo, -SO₂(C₃-C₇)carbociclo, -SO₂(C₃-C₇)halocarbociclo, -SO₂arilo, -SO₂heteroarilo, -SO₂heterociclo, -SO₂NR_cR_d, -NR_cR_d, -NR_aC(O)R_a, -NR_aC(O)OR_b, -NR_aC(O)NR_cR_d-NR_aSO₂R_b, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇)carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo, -OS(O)₂R_a, -C(O)R_a, -C(O)OR_b, -C(O)NR_cR_d, y -OC(O)NR_cR_d, en donde cualquier (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₂-C₆)alquinilo, -(C₃-C₇)halocarbociclo, (C₃-C₇)carbociclo, (C₃-C₇)halocarbociclo, arilo, heteroarilo o heterociclo de Z¹, ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, -OH, -OR_b, -CN, -NR_aC(O)₂R_b, -heteroarilo, -heterociclo, -Oheteroarilo, -Oheterociclo, -NHheteroarilo, -NHheterociclo o -S(O)₂NR_cR_d;

35 cada Z⁵ se selecciona independientemente de -NO₂, -CN, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇)carbociclo, -NR_aSO₂Oarilo, -NR_aSO₂(C₁-C₆)alquilo, -NR_aSO₂(C₂-C₆)alquenilo, -NR_aSO₂(C₂-C₆)alquinilo, -NR_aSO₂(C₃-C₇)carbociclo, -NR_aSO₂(C₃-C₇)halocarbociclo, -NR_aSO₂arilo, -NR_aSO₂heteroarilo, -NR_aSO₂heterociclo, -NR_aSO₂heterociclo, -NR_aC(O)alquilo, -NR_aC(O)alquenilo, -NR_aC(O)alquinilo, -NR_aC(O)(C₃-C₇)carbociclo, -NR_aC(O)(C₃-C₇)halocarbociclo, -NR_aC(O)arilo, -NR_aC(O)heteroarilo, -NR_aC(O)heterociclo, -NR_aC(O)NR_cR_d y -NR_aC(O)OR_b;

40 cada Z⁶ se selecciona independientemente de -NO₂, -CN, -NR_aR_a, NR_aC(O)R_b, -C(O)NR_cR_d, (C₃-C₇)halocarbociclo, arilo, heteroarilo, heterociclo, -Oarilo, -Oheteroarilo, -Oheterociclo, -O(C₃-C₇)halocarbociclo, -O(C₁-C₆)alquilo, -O(C₃-C₇)carbociclo, -O(C₁-C₆)haloalquilo, -Sarilo, -Sheteroarilo, -Sheterociclo, -S(C₃-C₇)halocarbociclo, -S(C₁-C₆)alquilo, -S(C₃-C₇)carbociclo, -S(C₁-C₆)haloalquilo, -S(O)arilo, -S(O)heteroarilo, -S(O)heterociclo, -S(O)(C₃-C₇)halocarbociclo, -S(O)(C₁-C₆)alquilo, -S(O)(C₃-C₇)carbociclo, -S(O)(C₁-C₆)haloalquilo, -SO₂arilo, -SO₂heteroarilo, -SO₂heterociclo, -SO₂(C₁-C₆)alquilo, -SO₂(C₁-C₆)haloalquilo, -SO₂(C₃-C₇)carbociclo, -SO₂(C₃-C₇)halocarbociclo, -SO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂(C₃-C₇)halocarbociclo, -NR_aSO₂arilo, -NR_aSO₂heteroarilo, -NR_aSO₂heteroarilo, -NR_aSO₂NR_cR_d, -NR_aSO₂O(C₃-C₇)carbociclo y -NR_aSO₂Oarilo, en donde cualquier arilo, de Z⁶, ya sea solo o como parte de un grupo, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, -OH, -O(C₁-C₆)alquilo, -CN o -(C₁-C₆)alquilo; o una sal del mismo.

60 2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R³ es -OC(CH₃)₃.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁵ se selecciona del grupo que consiste de:

65

7. El uso de un compuesto de fórmula la como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar una infección por VIH en un mamífero.

5

8. Un compuesto de fórmula la como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH en un mamífero.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65