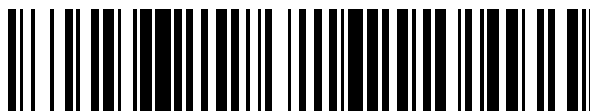


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 026**

51 Int. Cl.:

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4355 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2013 E 17172927 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019 EP 3243826**

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

30 Prioridad:

26.04.2012 US 201261638577 P
15.03.2013 US 201361787680 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.06.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 770 026 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazotiazol e imidazopirazina como inhibidores del receptor activado por proteasa 4 (PAR4) para tratar la agregación plaquetaria

5

Campo de la invención

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

10

Antecedentes de la invención

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

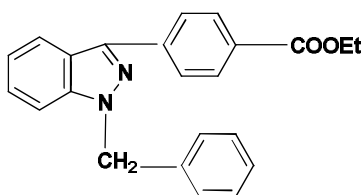
20 Las terapias de inhibición plaquetaria actuales tienen ciertas limitaciones, que incluyen un mayor riesgo de sangrado así como una eficacia parcial (reducción del riesgo cardiovascular relativo en el intervalo del 20 al 30 %). Por ello, sigue siendo un objetivo importante el descubrimiento y el desarrollo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

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

35

40

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



58

45

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

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

55

Los documentos EP1166785 A1 y EP0667345 describen varios derivados de pirazol que son útiles como inhibidores de la agregación plaquetaria. El documento EP-A0005783 divulga nuevos compuestos de imidotiazol para su uso como antitrombóticos. El documento WO2011/074658 divulga nuevos inhibidores plaquetarios. El documento EP-A0185345 divulga derivados imidazo para su uso como antitrombóticos.

Sumario de la invención

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

10 En consecuencia, la presente invención proporciona análogos de imidazotiadiazol y de imidazopiridazina novedosos que son antagonistas de PAR4 y son útiles como inhibidores selectivos de la agregación plaquetaria, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 La presente invención también proporciona procesos e intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

La presente invención también proporciona compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento o profilaxis de trastornos tromboembólicos.

25 La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en terapia.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones.

30

Breve descripción de las figuras

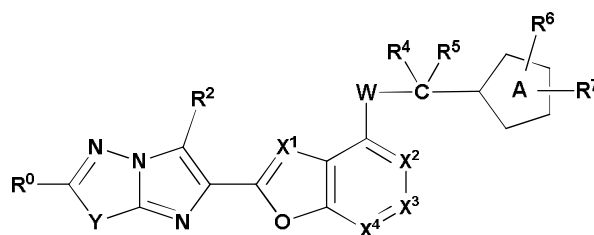
La Figura 1A es un gráfico que muestra la eficacia del ejemplo 3 para inhibir la agregación de plaquetas humanas lavadas estimuladas por trombina alfa 1,5 nM;

35 La Figura 1B es un gráfico que muestra el Cl_{50} del ejemplo 3 para inhibir la agregación plaquetaria inducida por trombina alfa y

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

40 **Descripción detallada**

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



I

45

en donde:

50

W es O;
R⁰ es R¹;

Y es S o -CR⁸=CR⁹;

55

R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- H,
- halo,
- alquilo C₁-C₂,

ciclopropilo,
 alcoxi C₁-C₂,
 alquiltio C₁-C₂,
 haloalquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl,
 y
 halocicloalquilo-C₃-C₄;

R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

H,
 flúor,
 cloro,
 alquilo C₁-C₃,
 alcoxi C₁-C₂ y
 haloalquilo C₁-C₂,

siempre que al menos uno de R, R⁸ y R⁹ sea distinto de H;

R² es H,

X¹ se selecciona del grupo que consiste en CH o N;

X², X³ y X⁴ se seleccionan independientemente de CR³;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, flúor, cloro, OCF₃ y haloalquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de H y metilo;



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

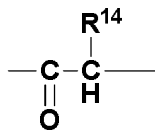
R⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, halo, OCF₃, OCHF₂, OH, CN, NO₂, NR¹¹R¹², alcóxicarbonilo C₁-C₄, (C=O)NR¹¹R¹² y alquilo C₁-C₅ sustituido con de 0 a 7 grupos seleccionados independientemente entre halo, CF₃, OCF₃, OH, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, dialquilaminofenil C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, (dialcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ y alquiltio C₁-C₄ o

R⁶ es B-D-, en donde D es un enlazador, que se selecciona entre:

un enlace simple,

-O-,

-S-,



alquilenos C₁-C₄ sustituido con de 0 a 4 grupos seleccionados independientemente entre halo u OH,

alquilenoxi C₁-C₄,

alquilenos C₂-C₆ y

B se selecciona del grupo que consiste en:

arilo C₆-C₁₀ sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi -C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, nitro, NR¹¹R¹², OH, alquilcarboniloxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, COOR¹⁴, SO₂R¹⁴, (C=O)NR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR¹¹R¹², O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴ y heteroarilo de 5-6 miembros,

heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, nitro, NR¹¹R¹², OH, alquilcarboniloxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, COOR¹⁴, SO₂R¹⁴, (C=O)NR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR¹¹R¹², O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴, heteroarilo de 5-6 miembros y (CH₂)fenilo,

heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S y sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $-(CHR^{13})_n$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃ y CF₂CH₃; NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, $-(CHR^{13})_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃ y CF₂CH₃; OH, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, NR₁₁R₁₂, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, cicloalquil C₃-C₆-alquilcarbonilo C₁-C₄-, arilcarbonilo C₆-C₁₀, alquilcarbonilo C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, COOR¹⁴, SO₂R¹⁴, (C=O)NR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, O(C=O)NR¹¹R¹², O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴ y arilo C₆-C₁₀ sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, alcoxycarbonilo C₁-C₄, (C=O)NR¹¹R¹², CF₃, OCF₃ y CF₂CH₃; cicloalquilo C₃-C₆ que puede contener insaturación, sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C₁-C₄, arilo C₆-C₁₀, COOH, oxo, alcoxycarbonilo C₁-C₄, (C=O)NR¹¹R¹² y alquilo C₁-C₄; y espirocicloalquilo C₅-C₁₁ que puede contener insaturación y que opcionalmente contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S y que se sustituye con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C₁-C₄, arilo C₆-C₁₀ y alquilo C₁-C₄;

R¹¹ y R¹² se seleccionan, en cada caso, independientemente entre el grupo que consiste en:

H,
alquilo C₁-C₄,
haloalquilo C₁-C₄,
alquenilo C₂-C₄,
 $-(CR^{14}R^{14})_n$ -fenilo sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, dialquilamino C₁-C₄ y ciano;
 $-(CHR^{13})_n$ -cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄;
 $-(CHR^{13})_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄;
 $-(CHR^{13})_n$ -heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄;
dialquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
dialcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
hidroxialquilo C₁-C₄,
cianoalquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
alcoxycarbonil C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
alcoxycarbonilo C₁-C₄,
alquilcarbonilo C₁-C₄,
fenilcarbonilo;
alcoxycarbonilamino C₁-C₄-alquilcarbonilo C₁-C₄- y
dialquilamino C₁-C₄-alquilcarbonilo C₁-C₄,

de manera alternativa, R¹¹ y R¹², cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono, sustituidos con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄ y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NR¹³, O y S(O)_p;

R¹³ se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆ y $-(CH_2)$ fenilo;
R¹⁴ se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄-, alcoxycarbonilamino C₁-C₄- y $-(CH_2)_n$ fenilo sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, dialquilamino C₁-C₄ y ciano;

R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos;

n¹, en cada caso, se selecciona de 0, 1, 2 o 3 y
p, en cada caso, es independientemente 0, 1 y 2.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos

de los mismos, en donde:

Y es S o -CH=CH-;

R⁰ es R¹;

5 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

alquilo C₁-C₂,

alquiltio C₁-C₂

alcoxi C₁-C₂ y

10 haloalquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

H,

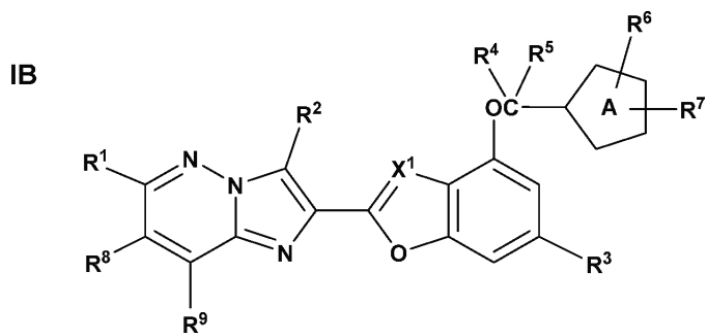
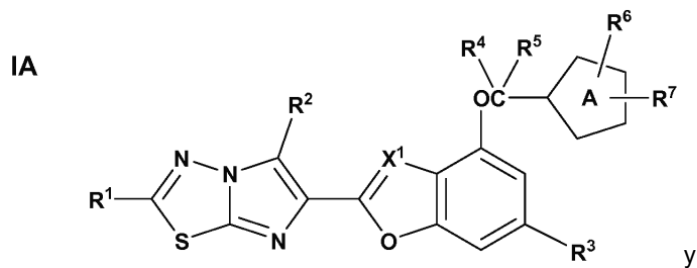
15 alcoxi C₁-C₂,

flúor y

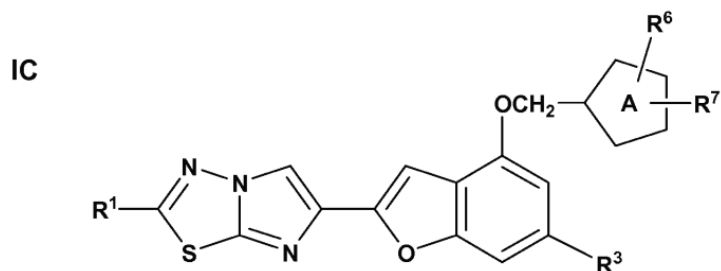
cloro y

20 cada uno de R⁴ y R⁵ es H.

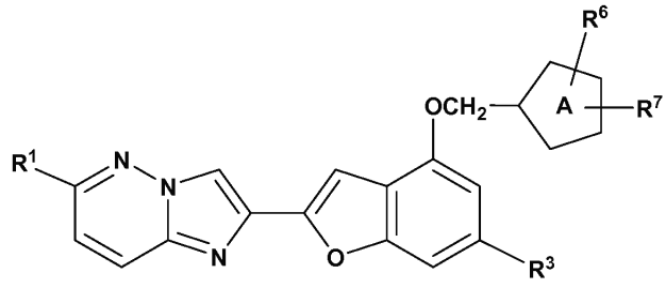
Aun en otra realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde los compuestos son compuestos de fórmula IA y IB:



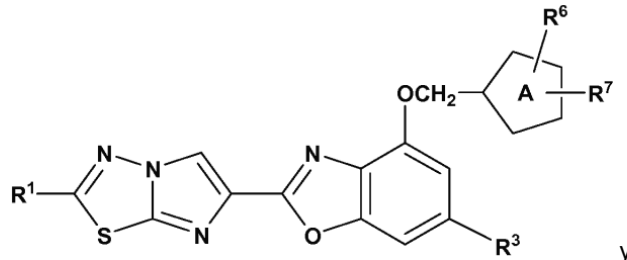
30 En una realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde los compuestos son compuestos de fórmula IC, ID, IE y IF:



ID

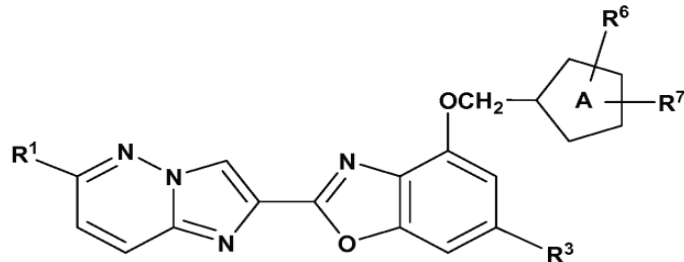


IE



y

IF



5

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

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

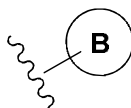
En una realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde los compuestos son compuestos de fórmula IC.

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

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

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

25 Aun en otra realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde R⁶ es



Y



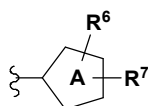
30

se selecciona entre el grupo que consiste en:

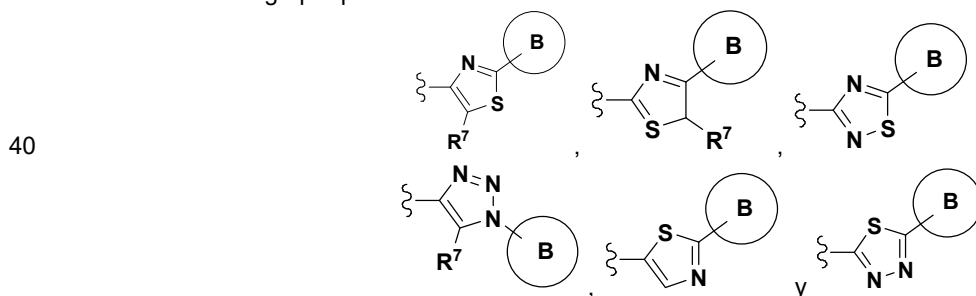
arilo C₆-C₁₀ sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, nitro, NR¹¹R¹², OH, alquilcarboniloxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, COOR¹⁴, SO₂R¹⁴, (C=O)NR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR¹¹R¹², O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴ y heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, nitro, NR¹¹R¹², OH, alquilcarboniloxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, COOR¹⁴, SO₂R¹⁴, (C=O)NR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR¹¹R¹², O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴, heteroarilo de 5-6 miembros y (CH₂)fenilo, heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, y sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, -(CHR¹³)_n¹-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃ y CF₂CH₃; NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, -(CHR¹³)_n¹-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃ y CF₂CH₃; OH, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, NR₁₁R₁₂, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, cicloalquil C₃-C₆-alquilcarbonilo C₁-C₄, arilcarbonilo C₆-C₁₀, alquilcarboniloxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, COOR¹⁴, SO₂R¹⁴, (C=O)NR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, O(C=O)NR¹¹R¹², O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴ y arilo C₆-C₁₀ sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, alcoxicarbonilo C₁-C₄, (C=O)NR¹¹R¹², CF₃, OCF₃ y CF₂CH₃ y cicloalquilo C₃-C₆ que puede contener insaturación, sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C₁-C₄, arilo C₆-C₁₀, COOH, oxo, alcoxicarbonilo C₁-C₄, (C=O)NR¹¹R¹² y alquilo C₁-C₄.

Aun en otra realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, OCF₃, OCHF₂, NR¹¹R¹², alcoxicarbonilo C₁-C₄, (C=O)NR¹¹R¹² y alquilo C₁-C₅ sustituido con de 0 a 7 grupos seleccionados independientemente entre halo, CF₃, OCF₃, OH, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, dialquilaminofenil C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, (dialcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆.

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



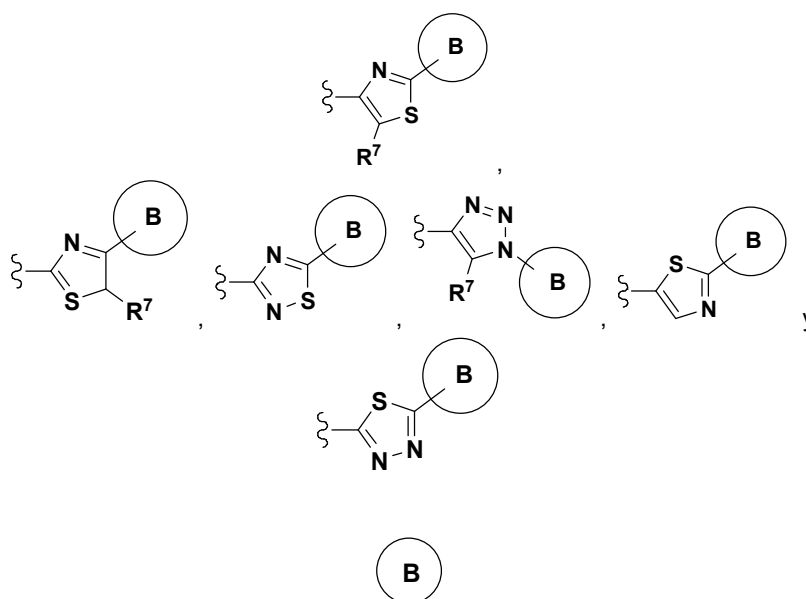
se selecciona del grupo que consiste en



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



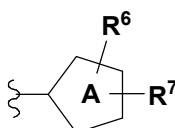
se selecciona del grupo que consiste en



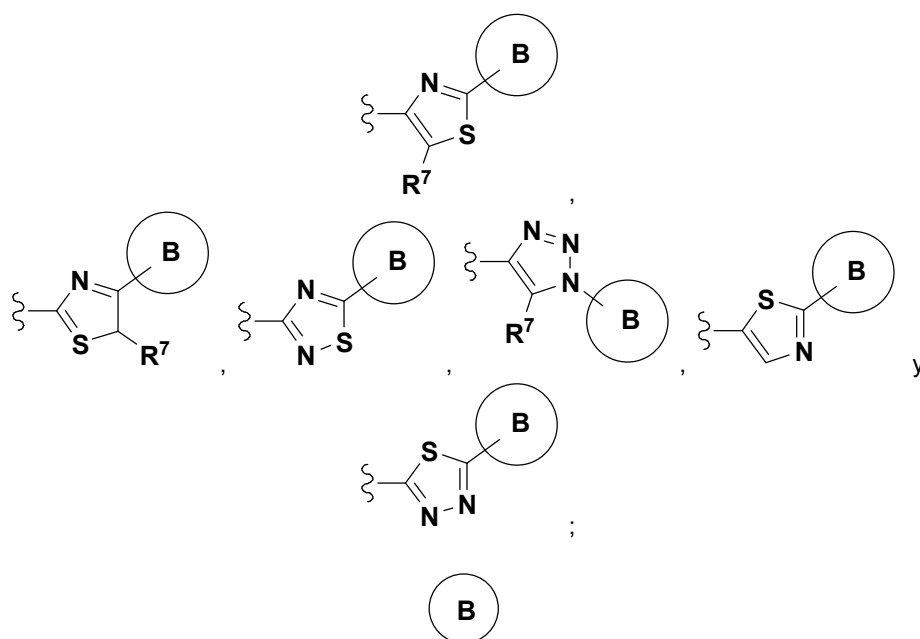
se selecciona del grupo que consiste en:

- 10 arilo C₆-C₁₀ sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, nitro, NR¹¹R¹², OH, alquilcarboniloxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, COOR¹⁴, SO₂R¹⁴, (C=O)NR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR¹¹R¹², O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴ y heteroarilo de 5-6 miembros,
- 15 heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, nitro, NR¹¹R¹², OH, alquilcarboniloxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, COOR¹⁴, SO₂R¹⁴, (C=O)NR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR¹¹R¹², O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴, heteroarilo de 5-6 miembros y (CH₂)fenilo,
- 20 heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, y sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, -(CHR¹³)_n¹-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃ y CF₂CH₃; NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, -(CHR¹³)_n¹-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃ y CF₂CH₃; OH, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, NR₁₁R₁₂, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, cicloalquil C₃-C₆-alquilcarbonilo C₁-C₄, arilcarbonilo C₆-C₁₀, alquilcarboniloxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, COOR¹⁴, SO₂R¹⁴, (C=O)NR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, O(C=O)NR¹¹R¹², O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴ y arilo C₆-C₁₀ sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, alcoxycarbonilo C₁-C₄, (C=O)NR¹¹R¹², CF₃, OCF₃ y CF₂CH₃ y
- 30 cicloalquilo C₃-C₆ que puede contener insaturación, sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C₁-C₄, arilo C₆-C₁₀, COOH, oxo, alcoxycarbonilo C₁-C₄, (C=O)NR¹¹R¹² y alquilo C₁-C₄.

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



se selecciona del grupo que consiste en



5 se selecciona del grupo que consiste en:

10 arilo C₆-C₁₀ sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, nitro, NR¹¹R¹², OH, alquilcarboniloxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, COOR¹⁴, SO₂R¹⁴, (C=O)NR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR¹¹R¹², O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴ y heteroarilo de 5-6 miembros,

15 heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, nitro, NR¹¹R¹², OH, alquilcarboniloxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, COOR¹⁴, SO₂R¹⁴, (C=O)NR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR¹¹R¹², O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴, heteroarilo de 5-6 miembros y (CH₂)fenilo,

20 heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S y sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, -(CHR¹³)_n¹-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃ y CF₂CH₃; NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, -(CHR¹³)_n¹-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃ y CF₂CH₃; OH, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, NR₁₁R₁₂, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, cicloalquil C₃-C₆-alquilcarbonilo C₁-C₄, arilcarbonilo C₆-C₁₀, alquilcarboniloxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, COOR¹⁴, SO₂R¹⁴, (C=O)NR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, O(C=O)NR¹¹R¹², O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴ y arilo C₆-C₁₀ sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, alcoxycarbonilo C₁-C₄-, (C=O)NR¹¹R¹², CF₃, OCF₃ y CF₂CH₃ y cicloalquilo C₃-C₆ que puede contener insaturación, sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C₁-C₄, arilo C₆-C₁₀, COOH, oxo, alcoxycarbonilo C₁-C₄-, (C=O)NR¹¹R¹² y alquilo C₁-C₄ y

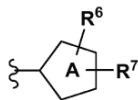
35 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, halo, alquilo C₁-C₄ e hidroxialquilo C₁-C₃.

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

40 Y es S o -CH=CH-;
 R¹ se selecciona del grupo que consiste en:
 CH₃,
 SCH₃,
 45 OCH₃,
 CH(CH₃)₃F,
 C(CH₃)₂F₂ y

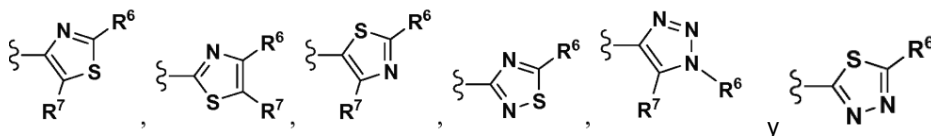
CF₃;
 cada uno de X² y X⁴ es CH y
 X³ es CR³ en donde R³ es OCH₃, F o Cl;
 el anillo heteroarilo de 5 miembros

5



se selecciona entre el grupo que consiste en

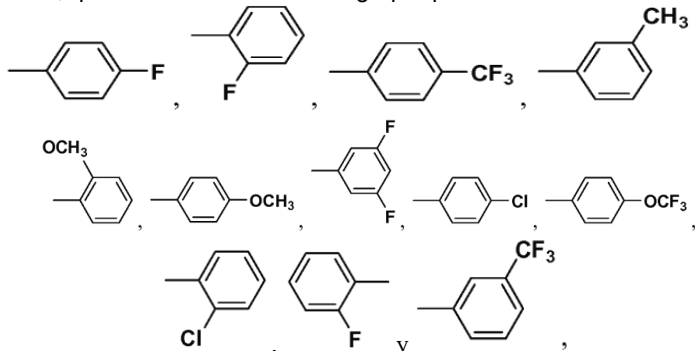
10



R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en:

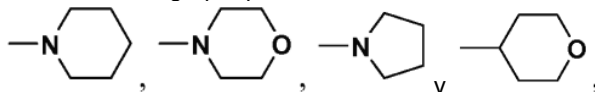
a) fenilo o fenilo sustituido, que se selecciona entre el grupo que consiste en

15

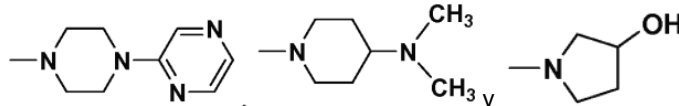


b) heterociclilo, que se selecciona entre el grupo que consiste en

20

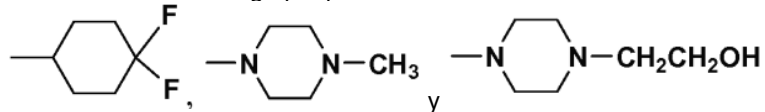


c) heterociclilo sustituido, que se selecciona entre el grupo que consiste en

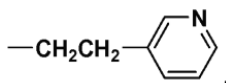


d) cicloalquilo, que se selecciona entre el grupo que consiste en

25

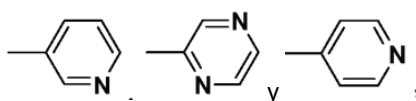


e) heteroaril-alquilo C₁-C₃, que es

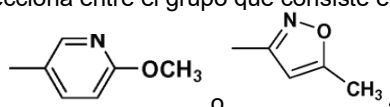


f) heteroarilo, que se selecciona entre el grupo que consiste en

30

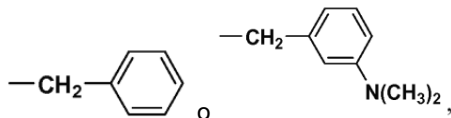


g) heteroarilo sustituido, que se selecciona entre el grupo que consiste en

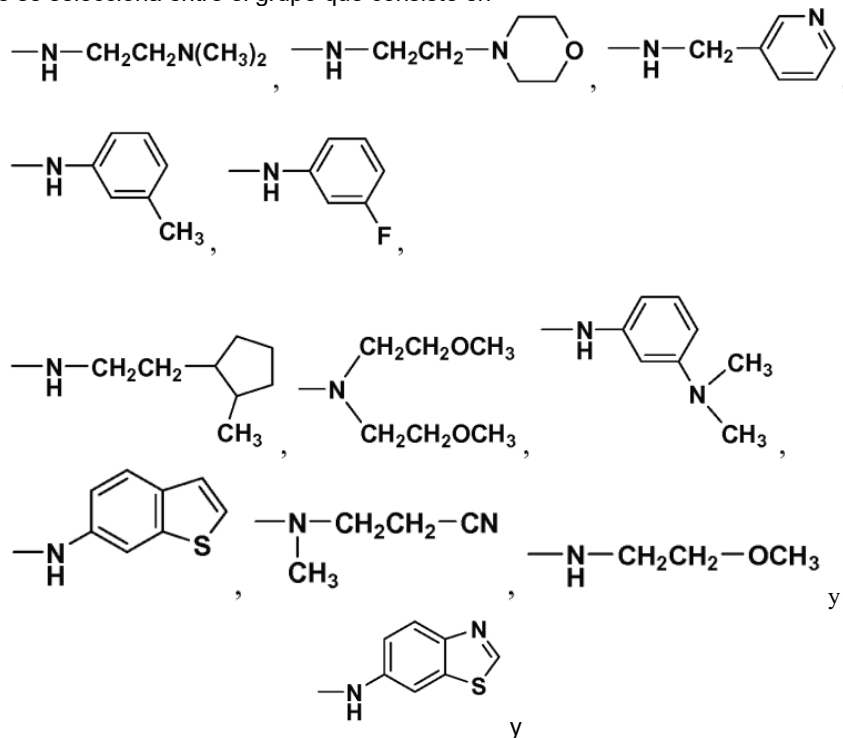


- h) haloalquilo, que es $-CF_3$,
 i) halo, que es Br,
 j) alcoxialcoxialquilo, que es $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$,
 k) alquilo que se selecciona entre $-CH_2CH_3$ o CH_3 ,
 l) aril-alquilo C_1-C_3 que se selecciona entre

5



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



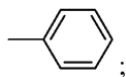
10

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_3 .

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

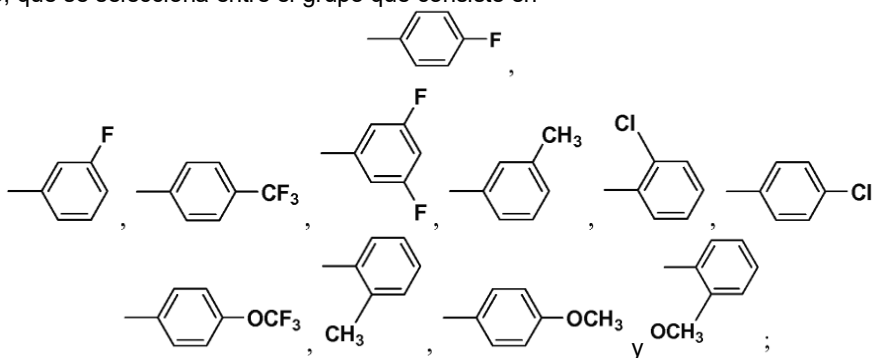


se selecciona entre el grupo que consiste en

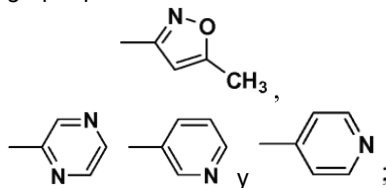


20

fenilo sustituido, que se selecciona entre el grupo que consiste en

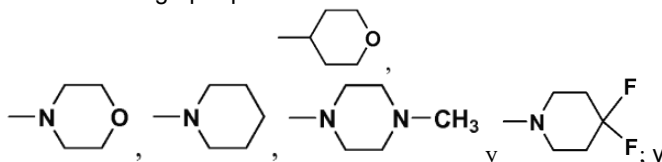


heteroarilo, que se selecciona entre el grupo que consiste en



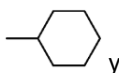
5

heterociclilo, que se selecciona entre el grupo que consiste en



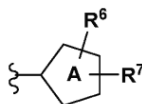
10

cicloalquilo, que es

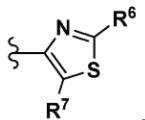


R⁷ se selecciona entre H o alquilo C₁-C₃.

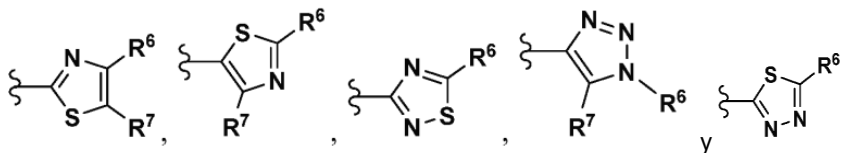
15 En aún otra realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde:



se selecciona del grupo que consiste en



20



25

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, halo, CF₃, OCF₃, OCHF₂, cicloalquiloxi C₃-C₆, OH, CN, NO₂, NR¹¹R¹², alcoxycarbonilo C₁-C₄, C(=O) NR¹¹R¹², feniloxi, feniltio, fenil-alcoxi C₁-C₄, heteroaril-alcoxi C₁-C₄ y fenil-alquilo C₁-C₄ y R⁷ es H o CH₃.

30

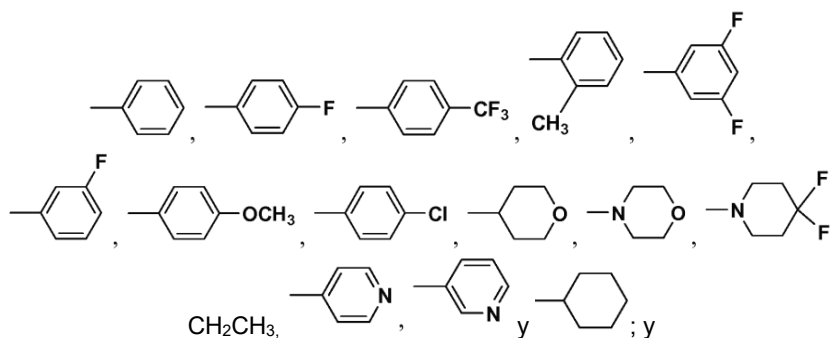
En aún otra realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde:

35

Y es S;
X¹ es CH;
cada uno de R⁴ y R⁵ es H;
R¹ es OCH₃ o CH(CH₃) F;
R³ es OCH₃ o F;
cada uno de R⁴ y R⁵ es H;



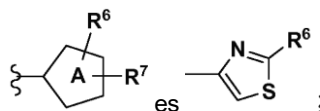
R⁶ es



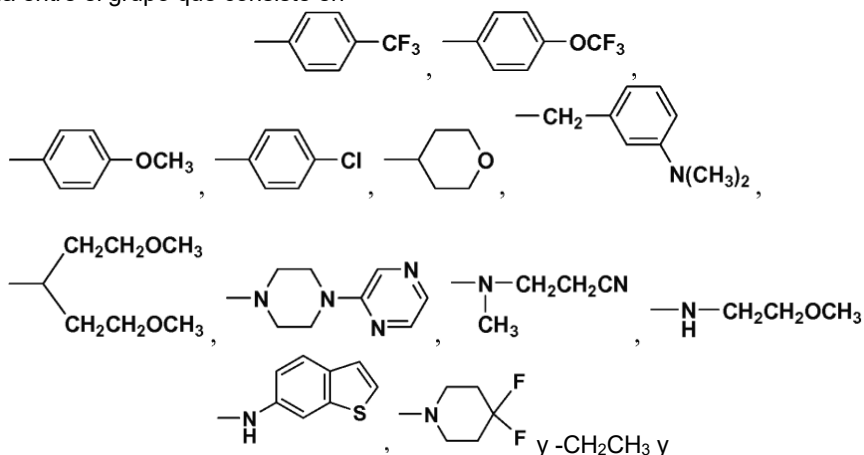
R⁷ es H o CH₃.

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

- 10 Y es CH=CH;
 X¹ es CH;
 cada uno de R⁴ y R⁵ es H;
 R¹ es CH₃;
 R³ es OCH₃ o F;



15 R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en



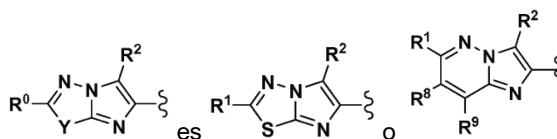
R⁷ es H.

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

- 25 R⁰ es alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C, haloalquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl o halo;
 R³ es alcoxi C₁-C o halo;
 R⁴ es H y
 R⁵ es H.

30 En aún otra realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos del mismo en donde:

X¹ es CH;



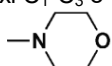
35 en donde R¹ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5

halógenos, en donde halo es F o Cl, o alcoxi C₁-C₃ y cada uno de R⁸ y R⁹ es H.

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

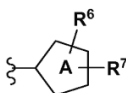
X¹ es CH o N;
R³ es OCH₃ o flúor y
R⁶ es

10 alquilo C₁-C₃,
haloalquilo C₁-C₂,
fenilo,
15 fenilo sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre 1 o 2 grupos halo, haloalquilo C₁-C₂ que contiene de 1 a 5 halógenos, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃ o



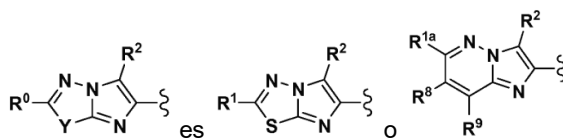
En una realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde

20



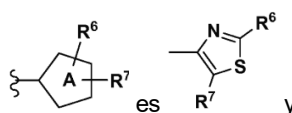
es un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene uno o dos átomos de N y un átomo de S o tres átomos de N.

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



30 X¹ es CH;
R¹ es OCH₃, CH₃ o C₂H₅;
R^{1a} es CH₃;
R³ es OCH₃ o F;

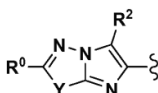
35



cada uno de R⁸ y R⁹ es H.

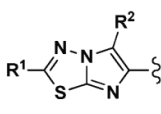
40 En aún otra realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde:

40



es

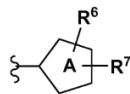
45



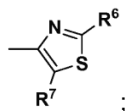
en donde

50 R¹ es OCH₃, -CHFCH₃ o -CF₂CH₃;
X¹ es CH;

R³ es OCH₃ o flúor;

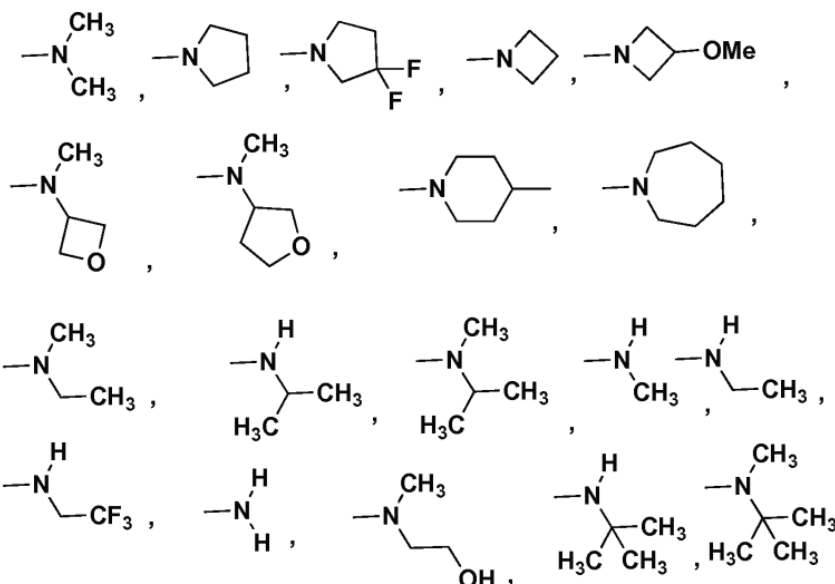


5 es

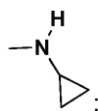


R⁶ se selecciona del grupo que consiste en:

10 a) fenilo sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -CH₃, -CF₃, OH, ciano, -OCH₃, -OCF₃, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -SO₂CH₃ y (C=O)NR¹¹R¹², en donde NR¹¹R¹² se selecciona entre:



15 o



20 b) piridinilo o pirimidinilo sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -CH₃ y -OCH₃;

c) tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o piperazina sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, OH, -CH₃ y -NH₂ y

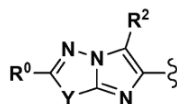
d) ciclohexilo sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, OH y -NH₂ y

25

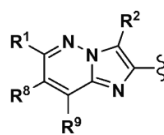
R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en H y -CH₃.

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

30

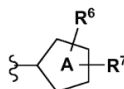


es

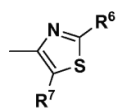


en donde

- 5 R¹ es CH₃;
X¹ es CH;
R³ es OCH₃;



10 es



15 R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- a) fenilo sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cloro, -CF₃, ciano, -OCH₃, -OCF₃, -SO₂CH₃ y (C=O)N(CH₃)₂;
b) piridinilo o pirimidinilo sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -CH₃ y -OCH₃ y
20 c) piperidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, OH, -CH₃ y -NH₂;

R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en H y -CH₃ y
25 cada uno de R⁸ y R⁹ es H.

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

30 R¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- H,
flúor,
cloro,
alquilo C₁-C₂,
35 alcoxi C₁-C₂,
alquiltio C₁-C₂ y
haloalquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;

40 R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

- H,
flúor,
cloro,
45 CH₃,
OCF₃,
CF₃ y
CHF₂;

50 con la condición de que al menos uno de R¹, R⁸ y R⁹ sea distinto de H;

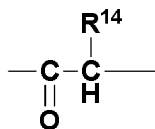
X² y X⁴ son CH;
X³ es CR³;

- R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, OCF₃, OCHF₂, OH, NR¹¹R¹², alcocarbonilo C₁-C₄,
(C=O)NR¹¹R¹² y alquilo C₁-C₅ sustituido con de 0 a 7 grupos seleccionados independientemente entre halo, CF₃,
55 OCF₃, OH, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, dialquilaminofenil C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
(dialcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ y alquiltio C₁-C₄ o
R⁶ es B-D-, en donde D es un enlazador, que se selecciona entre:

un enlace simple,

-O-,

-S-,



alqueno C₁-C₄ sustituido con de 0 a 4 grupos seleccionados independientemente de halo u OH y C₂-C₆ alquénico y

B se selecciona del grupo que consiste en:

arilo C₆-C₁₀ sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, nitro, NR¹¹R¹², OH, alquilcarbonilo C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, COOR¹⁴, SO₂R¹⁴, (C=O)NR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR¹¹R¹², O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴ y heteroarilo de 5-6 miembros,

heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, nitro, NR¹¹R¹², OH, alquilcarbonilo C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, COOR¹⁴, SO₂R¹⁴, (C=O)NR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR¹¹R¹², O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴, heteroarilo de 5-6 miembros y (CH₂)fenilo,

heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S y sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, -(CHR¹³)_n¹-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃ y CF₂CH₃; NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, -(CHR¹³)_n¹-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃ y CF₂CH₃; OH, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, NR₁₁R₁₂, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, cicloalquil C₃-C₆-alquilcarbonilo C₁-C₄, arilcarbonilo C₆-C₁₀, alquilcarbonilo C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, COOR¹⁴, SO₂R¹⁴, (C=O)NR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, O(C=O)NR¹¹R¹², O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴ y arilo C₆-C₁₀ sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, alcoxycarbonilo C₁-C₄, (C=O)NR¹¹R¹², CF₃, OCF₃ y CF₂CH₃ y

cicloalquilo C₃-C₆ que puede contener insaturación, sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C₁-C₄, arilo C₆-C₁₀, COOH, oxo, alcoxycarbonilo C₁-C₄, (C=O)NR¹¹R¹² y alquilo C₁-C₄;

R¹¹ y R¹² se seleccionan, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en:

H,

alquilo C₁-C₄,

haloalquilo C₁-C₄,

alqueno C₂-C₄,

-(CR¹⁴R¹⁴)_n¹-fenilo sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, dialquilamino C₁-C₄ y ciano;

-(CHR¹³)_n¹-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄;

-(CHR¹³)_n¹-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄;

-(CHR¹³)_n¹-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente

del grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄,
 5 dialquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
 dialcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
 hidroxialquilo C₁-C₄,
 cianoalquilo C₁-C₄,
 alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
 alcoxycarbonil C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
 10 alcoxycarbonilo C₁-C₄,
 alquilcarbonilo C₁-C₄ y
 fenilcarbonilo;

de manera alternativa, R¹¹ y R¹², cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono, sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, NR¹³, O y S(O)_p;

R¹³ se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₃ ;
 20 R¹⁴ se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₂;
 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, flúor, cloro, oxo, alquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos;
 n¹, en cada caso, se selecciona entre 0, 1, 2 o 3 y
 25 p, en cada caso, se selecciona entre 0, 1 y 2.

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

30 R¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

cloro,
 CH₃,
 35 OCH₃,
 SCH₃,
 CHFCH₃ y
 CF₂CH₃;

X¹ es CH;
 40 X² y X⁴ son CH;
 X³ es CR³;
 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en OCH₃, flúor y cloro;
 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre H y CH₃;



45 es un anillo heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre triazol y oxazol;
 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en NR¹¹R¹² y alquilo C₁-C₅ sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, CF₃, OCF₃, OH, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄,
 50 dialquilaminofenil C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, (dialcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ y alquilitio C₁-C₄ o
 R⁶ es B-D-, en donde D es un enlace simple;
 B se selecciona del grupo que consiste en:

55 arilo C₆-C₁₀ sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, nitro, NR¹¹R¹², OH, alquilcarboniloxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, COOR¹⁴, SO₂R¹⁴, (C=O)NR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR¹¹R¹², O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴ y heteroarilo de 5-6 miembros;
 60 heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, nitro, NR¹¹R¹², OH, alquilcarboniloxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, COOR¹⁴, SO₂R¹⁴, (C=O)NR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR¹¹R¹², O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴, heteroarilo de 5-6 miembros y

(CH₂)fenilo,

heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, y sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, -(CHR¹³)_n¹-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃ y CF₂CH₃; NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, -(CHR¹³)_n¹-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃ y CF₂CH₃; OH, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, NR₁₁R₁₂, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, cicloalquil C₃-C₆-alquilcarbonilo C₁-C₄, arilcarbonilo C₆-C₁₀, alquilcarboniloxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, COOR¹⁴, SO₂R¹⁴, (C=O)NR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, O(C=O)NR¹¹R¹², O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴ y arilo C₆-C₁₀ sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, alcoxycarbonilo C₁-C₄, (C=O)NR¹¹R¹², CF₃, OCF₃ y CF₂CH₃ y cicloalquilo C₃-C₆ que puede contener insaturación, sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C₁-C₄, arilo C₆-C₁₀, COOH, oxo, alcoxycarbonilo C₁-C₄, (C=O)NR¹¹R¹² y alquilo C₁-C₄;

R¹¹ y R¹² se seleccionan, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en:

H,
alquilo C₁-C₄,
haloalquilo C₁-C₄,
dialquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
dialcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
hidroxialquilo C₁-C₄,
cianoalquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
alcoxycarbonilo C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ y
alcoxycarbonilo C₁-C₄;

de manera alternativa, R¹¹ y R¹², cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono, sustituidos con de 0 a 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, OH, oxo, hidroxialquilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃ y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, NR¹³, O y S(O)_p;

R¹³ se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₃;

R¹⁴ se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₃;

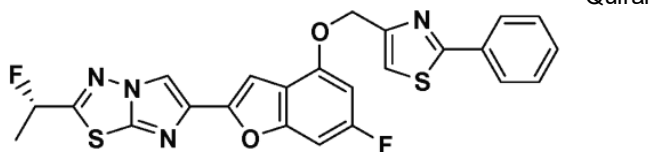
R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, flúor, cloro, alquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos;

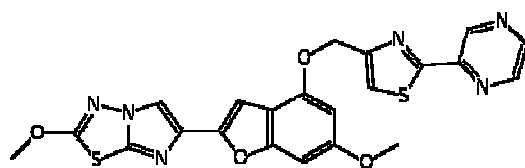
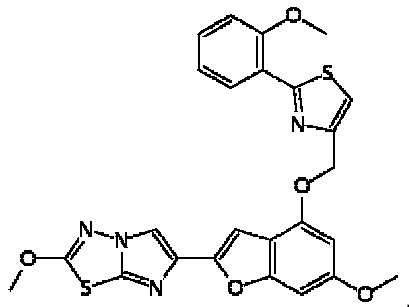
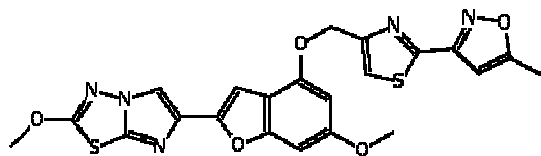
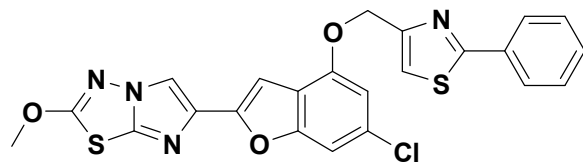
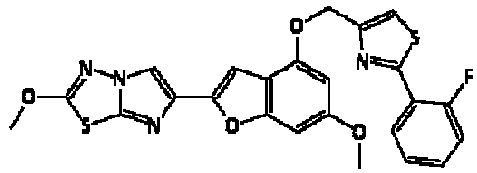
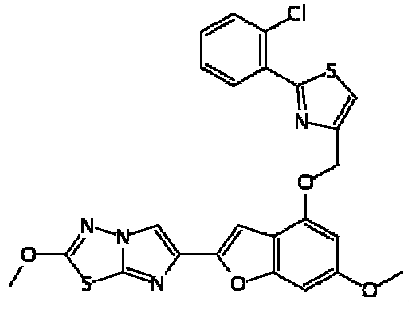
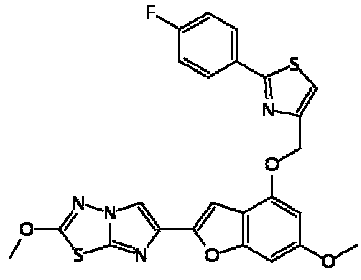
n¹, en cada caso, se selecciona de 0, 1, 2 o 3 y

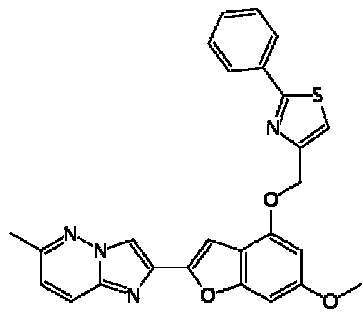
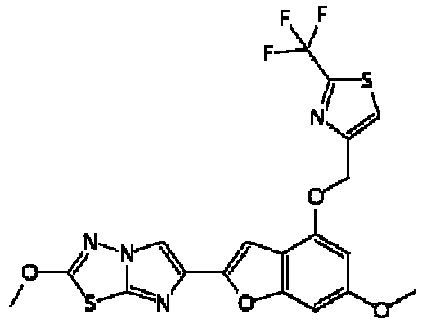
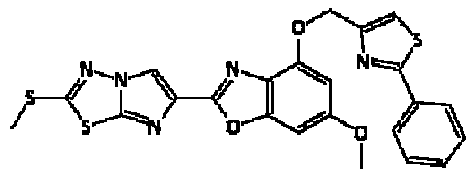
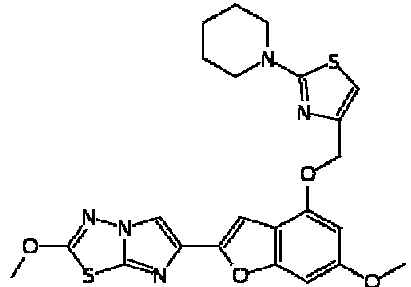
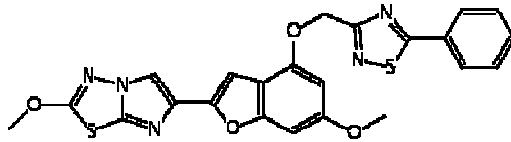
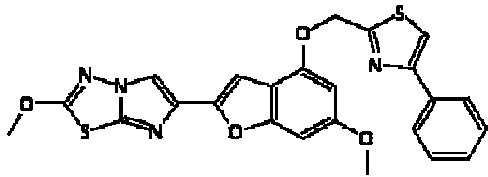
p, en cada caso, se selecciona entre 0, 1 y 2.

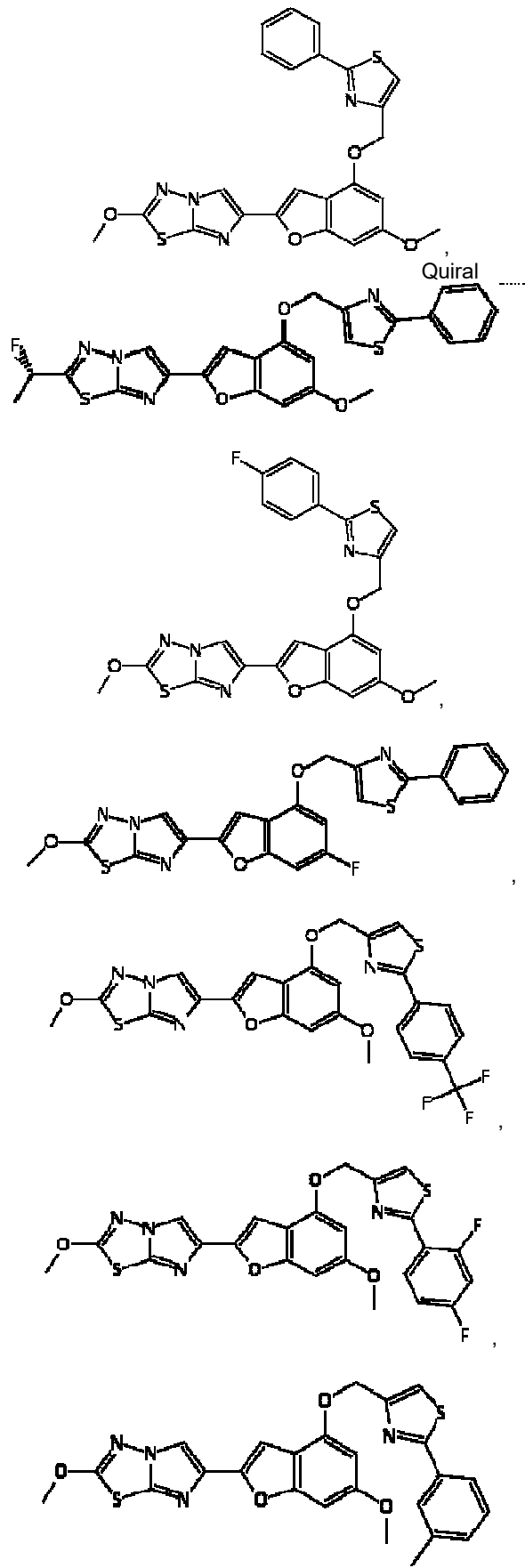
Aun en otra realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde los compuestos se seleccionan de los ejemplos, preferentemente de los ejemplos 3 a 318.

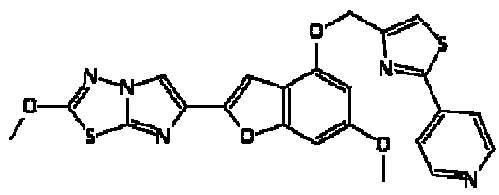
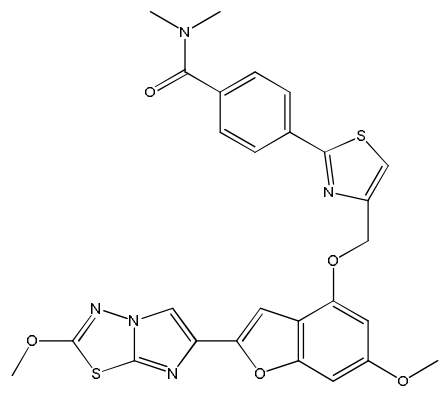
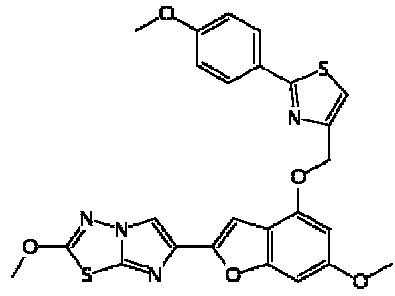
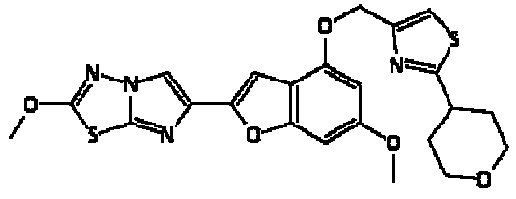
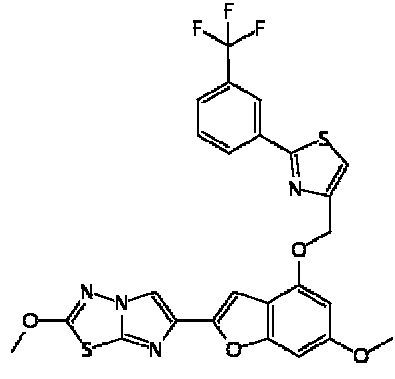
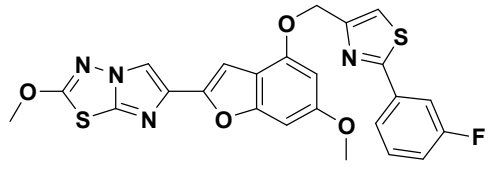
Aun en otra realización, la presente invención proporciona compuestos, estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos, en donde los compuestos se seleccionan de:

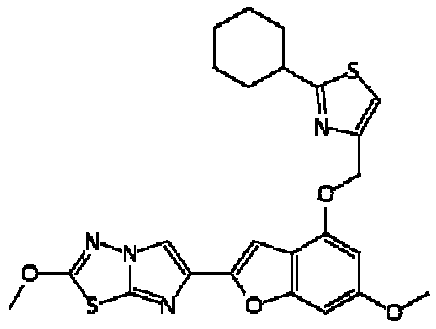
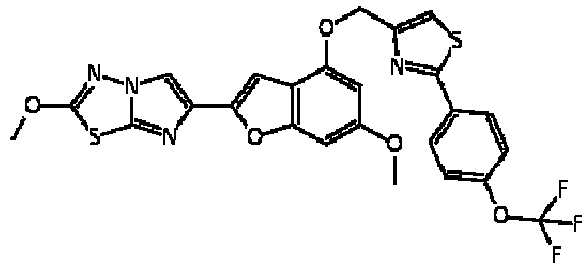
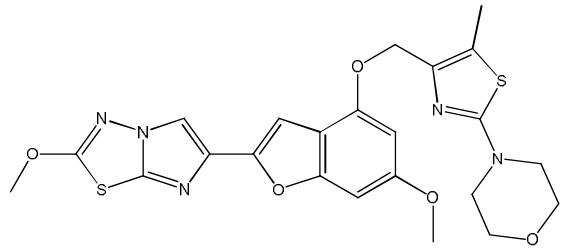
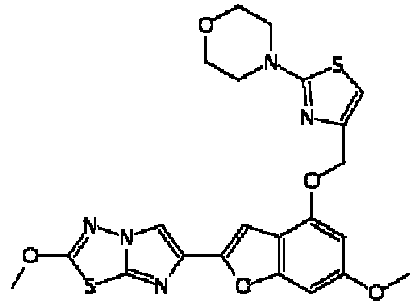
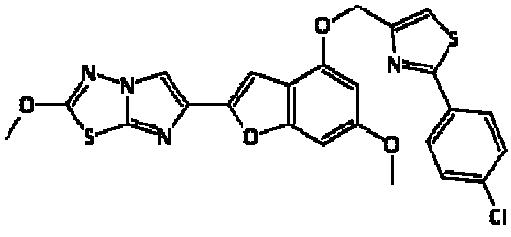
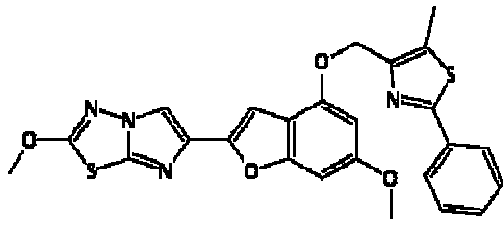


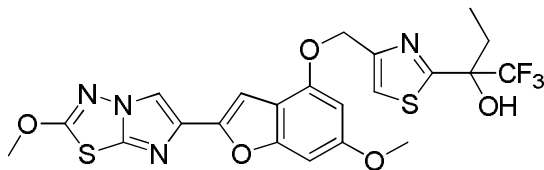
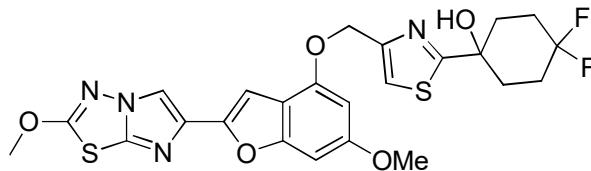
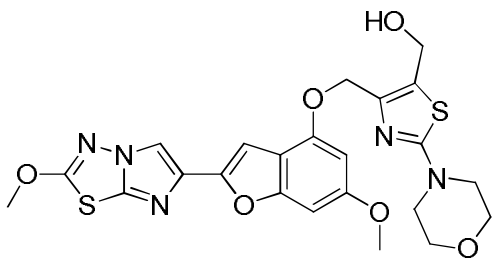
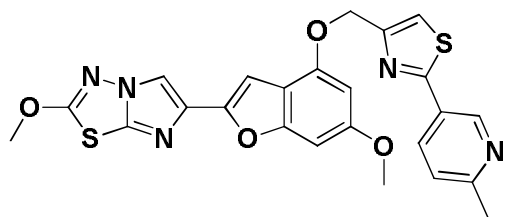
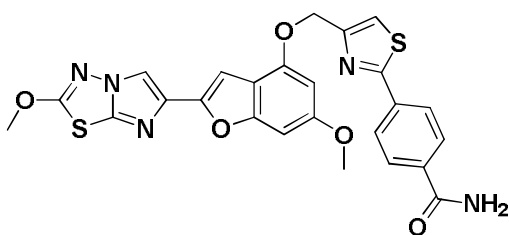
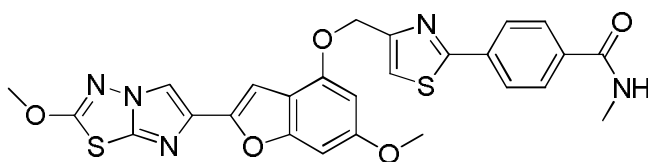
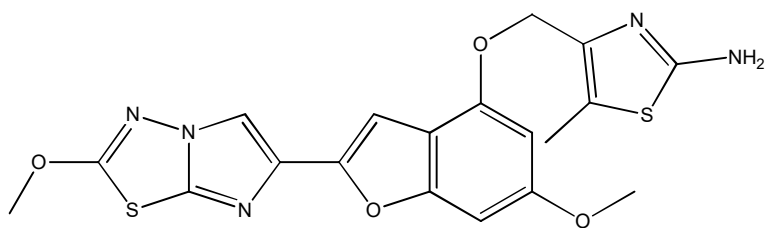


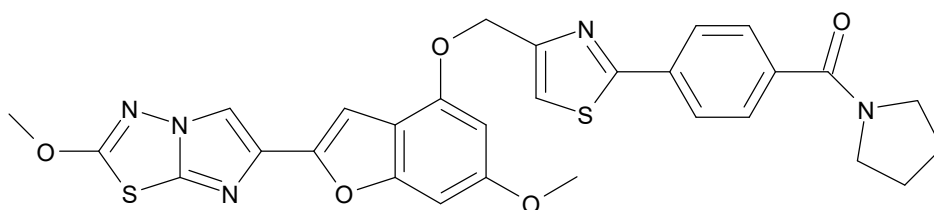
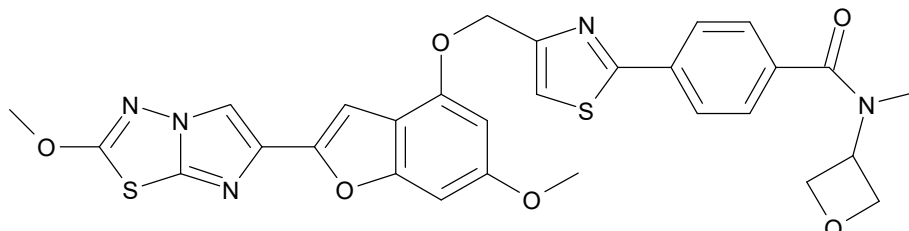
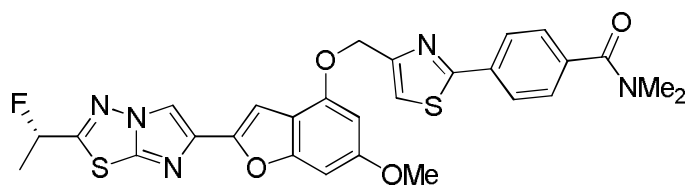




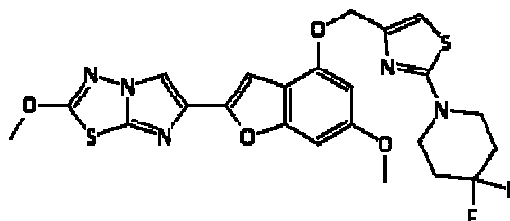
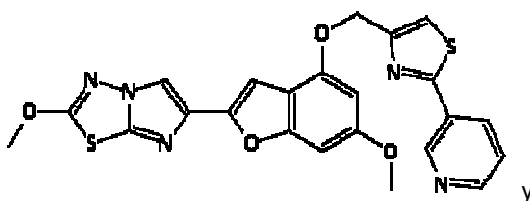








5



10

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

15

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona al menos un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

20

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que incluye un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE o IF, preferentemente, un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, con mayor preferencia, los ejemplos 3 a 318, o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, solo o en combinación con otro agente terapéutico.

25

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que también incluye otro u otros agentes terapéuticos. En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en donde el o los agentes terapéuticos adicionales son un inhibidor plaquetario o una combinación de los mismos. Preferentemente, el o los inhibidores plaquetarios son antagonistas de P2Y₁₂ y/o aspirina. Preferentemente, los antagonistas de P2Y₁₂ son clopidogrel, ticagrelor o prasugrel. En otra realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en donde el o los agentes terapéuticos adicionales son un anticoagulante o una combinación de los mismos. Preferentemente, el o los agentes anticoagulantes son

30

inhibidores de FXa o inhibidores de trombina. Preferentemente, los inhibidores de FXa son apixaban o rivaroxaban. Preferentemente, el inhibidor de trombina es dabigatran.

5 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.

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

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

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

30 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE o IF, preferentemente, un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, con mayor preferencia, los ejemplos 3 a 318, o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona del grupo que consiste en accidente isquémico transitorio y apoplejía.

40 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE o IF, preferentemente, un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, con mayor preferencia, los ejemplos 3 a 318, o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el trastorno tromboembólico es enfermedad arterial periférica.

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

50 En algunas formas de realización, la presente invención incluye un antagonista de PAR4, que es un compuesto de fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE o IF, preferentemente, un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, con mayor preferencia, los ejemplos 3 a 318 de la invención, para su uso para inhibir o prevenir la agregación plaquetaria.

Otras realizaciones de la invención

60 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en terapia para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.

Química

65 Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos. A menos que se indique lo

contrario, todas las formas quirales (enantioméricas y diastoméricas) y racémicas de los compuestos de la presente invención están incluidas en la presente invención. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos y todos esos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Se conoce bien en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tal como mediante la resolución de formas racémicas o mediante la síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Se prevén todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas, así como todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la forma estereoquímica o isomérica específica. Cuando no se menciona específicamente la configuración (cis, trans, R o S) de un compuesto (o de un carbono asimétrico), entonces se prevé uno cualquiera de los isómeros o una mezcla de más de un isómero. Los procesos de preparación pueden usar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Todos los procesos que se usan para preparar los compuestos de la presente invención y los intermediarios allí elaborados se consideran parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastoméricos, se pueden separar mediante métodos convencionales, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccional. Los compuestos de la presente invención y sus sales pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en donde los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se rediseñan en consecuencia. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en caso de que existan, están incluidas en la invención.

El peso molecular de los compuestos de la presente invención es, preferentemente, menos de aproximadamente 800 gramos por mol.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alquilenilo", solo o como parte de otro grupo, pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados, tanto de cadena lineal como ramificada, que tienen de 1 a 10 carbonos o la cantidad especificada de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₁₀" (o alquilenilo) pretende incluir los grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Además, por ejemplo, "alquilo C_{1-C6}" indica que el alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con al menos un hidrógeno que es reemplazado por otro grupo químico. Los grupos alquilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), así como cadenas isoméricas de los mismos y similares, así como los grupos que pueden incluir opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes, tales como halo, por ejemplo, F, Br, Cl, I o CF₃, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aril(arilo) o diarilo, arilalquilo, arilalquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, amino, hidroxilo, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, haloalquilo, trihaloalquilo y/o alquiltio, así como (=O), OR_a, SR_a, (=S), -NR_aR_b, -N(alquilo)₃⁺, -NR_aSO₂, -NR_aSO₂R_c, -SO₂R_c-SO₂NR_aR_b, -SO₂NR_aC(=O)R_b, SO₃H, -PO(OH)₂, -C(=O)R_a, -CO₂R_a, -C(=O)NR_aR_b, -C(=O)(alquilen C_{1-C4})NR_aR_b, -C(=O)NR_a(SO₂)R_b, -CO₂(alquilen C_{1-C4})NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aCO₂R_b, -NR_a(alquilen C_{1-C4})CO₂R_b, =N-OH, =N-O-alquilo, en donde R_a y R_b son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, CO₂H, CO₂(alquilo), cicloalquilo C_{3-C7}, fenilo, bencilo, feniletilo, naftilo, un heterociclo de 4 a 7 miembros o un heteroarilo de 5 a 6 miembros o, cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno se pueden unir para formar un heterociclo o heteroarilo, y R_c se selecciona de los mismos grupos que R_a y R_b, pero no es hidrógeno. Cada grupo R_a y R_b cuando es distinto de hidrógeno, y cada grupo R_c tiene opcionalmente hasta 3 sustituyentes adicionales unidos en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible de R_a, R_b y/o R_c, dicho sustituyente o sustituyentes son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_{1-C6}), alqueno (C_{2-C6}), hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, CF₃, O(alquilo C_{1-C6}), OCF₃, C(=O)H, C(=O)(alquilo C_{1-C6}), CO₂H, CO₂(alquilo C_{1-C6}), NHCO₂(alquilo C_{1-C6}), -S(alquilo C_{1-C6}), -NH₂, NH(alquilo C_{1-C6}), N(alquilo C_{1-C6})₂, N(CH₃)₃⁺, SO₂(alquilo C_{1-C6}), C(=O)(alquilen C_{1-C4})NH₂, C(=O)(alquilen C_{1-C4})NH(alquilo), C(=O)(alquilen C_{1-C4})N(alquilo C_{1-C4})₂, cicloalquilo C_{3-C7}, fenilo, bencilo, feniletilo, feniloxi, benciloxi, naftilo, un heterociclo de 4 a 7 miembros o un heteroarilo de 5 a 6 miembros. Cuando un alquilo sustituido se sustituye con un grupo arilo, heterociclo, cicloalquilo o heteroarilo, dichos sistemas de anillos son como se definen más adelante y por tanto pueden tener cero, uno, dos o tres sustituyentes, tal como se definen más adelante.

"Alqueno" o "alquilenilo", solo o como parte de otro grupo, pretende incluir cadenas de hidrocarburos de configuración tanto lineal como ramificada y que tienen uno o más enlaces dobles de carbono-carbono que pueden ocurrir en cualquier punto estable de la cadena. Por ejemplo, "alqueno C₂₋₆" (o alquilenilo) pretende incluir grupos alqueno C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alqueno incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo y 4-metil-3-pentenilo y se pueden sustituir opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes, a saber, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, hidroxilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonil-amino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio.

"Alquino" o "alquilenilo", solo o como parte de otro grupo, pretende incluir cadenas de hidrocarburos de configuración tanto lineal como ramificada y que tienen uno o más enlaces triples de carbono-carbono que pueden ocurrir en cualquier punto estable de la cadena. Por ejemplo, "alquino C₂₋₆" (o alquilenilo) pretende incluir grupos

alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆, tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo y que se puede sustituir opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes, a saber, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo, cicloheteroalquilo, hidroxilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio.

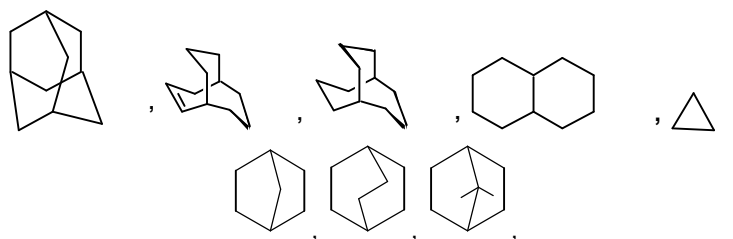
5 El término "alcoxi" o "alquiloxi", solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo -O-alquilo, en donde alquilo es como se definió con anterioridad. "Alcoxi C₁₋₆" (o alquiloxi) pretende incluir grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y t-butoxi. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxi", solo o como parte de otro grupo, representa un grupo alquilo o un grupo alcoxi, como se definió anteriormente, con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos mediante un puente de azufre; por ejemplo, metil-S- y etil-S-.

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

15 "Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados, tanto de cadena lineal como ramificada, que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono, sustituidos con de 1 a 7 halógenos, preferentemente, de 1 a 4 halógenos, preferentemente, F y/o Cl. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo", que pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados, tanto de cadena lineal como ramificada, que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono, sustituidos con de 1 a 7 átomos de flúor, preferentemente, de 1 a 4 átomos de flúor.

25 "Haloalcoxi C₁₋₂" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo, como se definió anteriormente, con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos mediante un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁₋₆" pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y similares. De manera similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo, como se definió anteriormente, con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos mediante un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

30 A menos que se indique lo contrario, el término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye grupos hidrocarburo cíclicos, saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 o 2 enlaces dobles), que contienen de 1 a 3 anillos, que incluyen alquilo monocíclico, alquilo bicíclico (o bicicloalquilo) y alquilo tricíclico, que contienen un total de 3 a 10 carbonos que forman el anillo (C₃-C₁₀ cicloalquilo) y que se pueden fusionar a 1 o 2 anillos aromáticos, tal como se describe para el arilo, que incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo, ciclohexenilo, norbornilo,



40 cualquiera de esos grupos se puede sustituir opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes, tales como halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio, y/o cualquiera de los sustituyentes de alquilo, así como los grupos que incluyen 2 enlaces libres y, por tanto, son grupos de enlace.

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

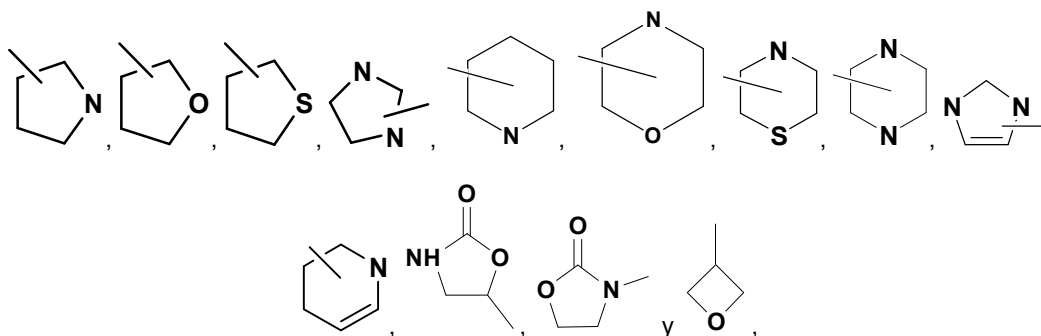
Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos monocíclicos o policíclicos aromáticos que incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo y fenantrano. Los restos arilo se conocen bien y se describen, por ejemplo, en Lewis, R. J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13ª edición, J. Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). "Arilo C₆₋₁₀" se refiere a fenilo y naftilo. A menos que se especifique lo contrario, "arilo", "arilo C₆₋₁₀" o "resto aromático" pueden estar sin sustituir o sustituidos con de 1 a 3 grupos seleccionados entre OH, Oalcoxi C₁₋₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, alquilo C₁₋₃, CO₂H y CO₂CH₃.

Como se usa en el presente documento, el término grupo "heterociclo" o "heterocíclico" pretende significar un anillo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico estable de 4 a 14 miembros, que está saturado o parcialmente insaturado y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, NH, O y S y que incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos antes definidos está condensado a un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento se pueden sustituir opcionalmente en un átomo de carbono o de nitrógeno, si el compuesto resultante es estable, con de 1 a 3 grupos seleccionados entre OH, Oalcoxi C₁₋₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, =O, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, alquilo C₁₋₃, CO₂H y CO₂CH₃. Opcionalmente, se puede cuaternizar un nitrógeno en el heterociclo. Se prefiere que cuando la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo excede 1, estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Los anillos espiro y puenteados también se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo puenteado se produce cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) se unen a dos átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos puenteados incluyen, pero no se limitan a, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Cabe destacar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente. Cuando se usa el término "heterociclo", no se pretende incluir heteroarilo.

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

Los grupos heterociclo bicíclicos a modo de ejemplo incluyen quinuclidino.

Los grupos heterociclo preferidos incluyen:



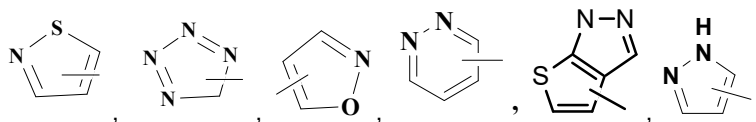
que se pueden sustituir opcionalmente.

Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" pretende significar hidrocarburos aromáticos, monocíclicos y policíclicos, estables, que incluyen al menos un heteroátomo miembro del anillo, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolo, oxazolilo, benzofurilo, benzotieno, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con de 1 a 3 grupos seleccionados de OH, Oalcoxi C₁₋₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, =O, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, alquilo C₁₋₃, CO₂H y CO₂CH₃. El átomo de nitrógeno está sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2). Los anillos puenteados también se incluyen en la definición de heteroarilo. Un anillo puenteado se produce cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) se unen a dos átomos de carbono o

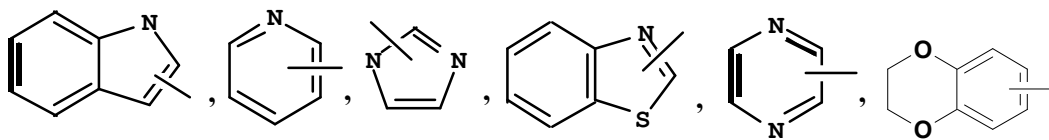
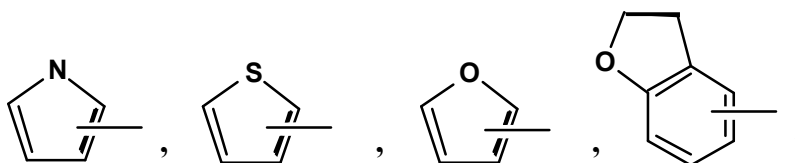
de nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos puenteados incluyen, pero no se limitan a, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Cabe destacar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

5

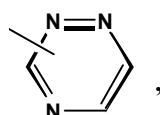
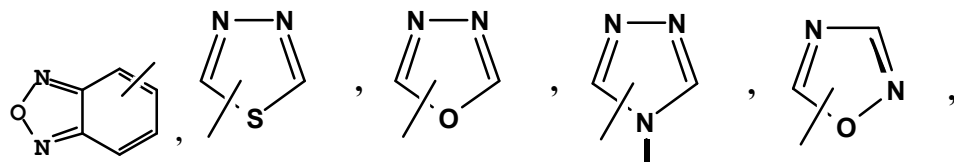
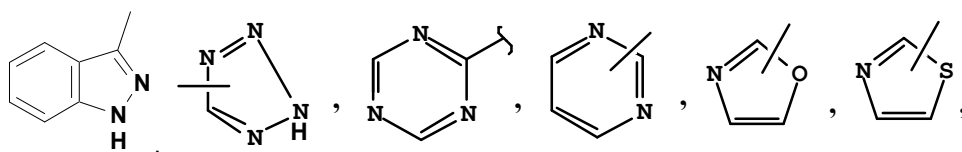
Los grupos heteroarilo preferidos incluyen:



10



15



20 y similares.

Cuando el término "insaturado" se usa en el presente documento para referirse a un anillo o a un grupo, ese grupo puede estar completa o parcialmente insaturado.

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

30

La designación " o " o "" unida a un anillo u otro grupo se refiere a un enlace libre o grupo de enlace.

A lo largo de la memoria descriptiva, un experto en la técnica puede elegir grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar restos y compuestos estables y compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles para fabricar compuestos farmacéuticamente aceptables.

35

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

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

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

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

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

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

30 Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados, en donde el compuesto de origen se modifica elaborando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos orgánicos o minerales de grupos básicos, tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos, tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto de origen formadas, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, etandisulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

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

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

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

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

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye unión a hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como solvatos que se pueden aislar. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. En la técnica se conocen varios métodos de solvatación.

Las abreviaturas tal como se usan en el presente documento se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat" para saturado, "MW" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "MS" o "espec. de masas" para espectrometría de masas, "ESI" para espectroscopía de masas por ionización por electropulverización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectroscopía de masas de alta resolución, "LCMS" para cromatografía de líquidos/espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía de líquidos de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" para cromatografía de capa fina, "SM" para material de partida, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "1H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "q" para cuartete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hertz, y "tlc" para cromatografía de capa fina. "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas conocidas para los expertos en la técnica.

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
i-Pr	isopropilo
Bu	butilo
i-Bu	isobutilo
t-Bu	<i>terc</i> -butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
AcOH	ácido acético
MeOH	metanol
EtOH	etanol
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	dietiléter
i-PrOH o IPA	isopropanol
HOAc	ácido acético
reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
BBr ₃	tribromuro de boro
Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
cADN	ADN complementario
CDCl ₃	cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ₃ CN	acetonitrilo
ACN	acetonitrilo
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DCE	1,2 dicloroetano
DCM	diclorometano
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIEA o DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMAP	N,N-dimetilaminopiridina
DMSO	sulfóxido de dimetilo
DPPA	difenilfosforilazida

(continuación)

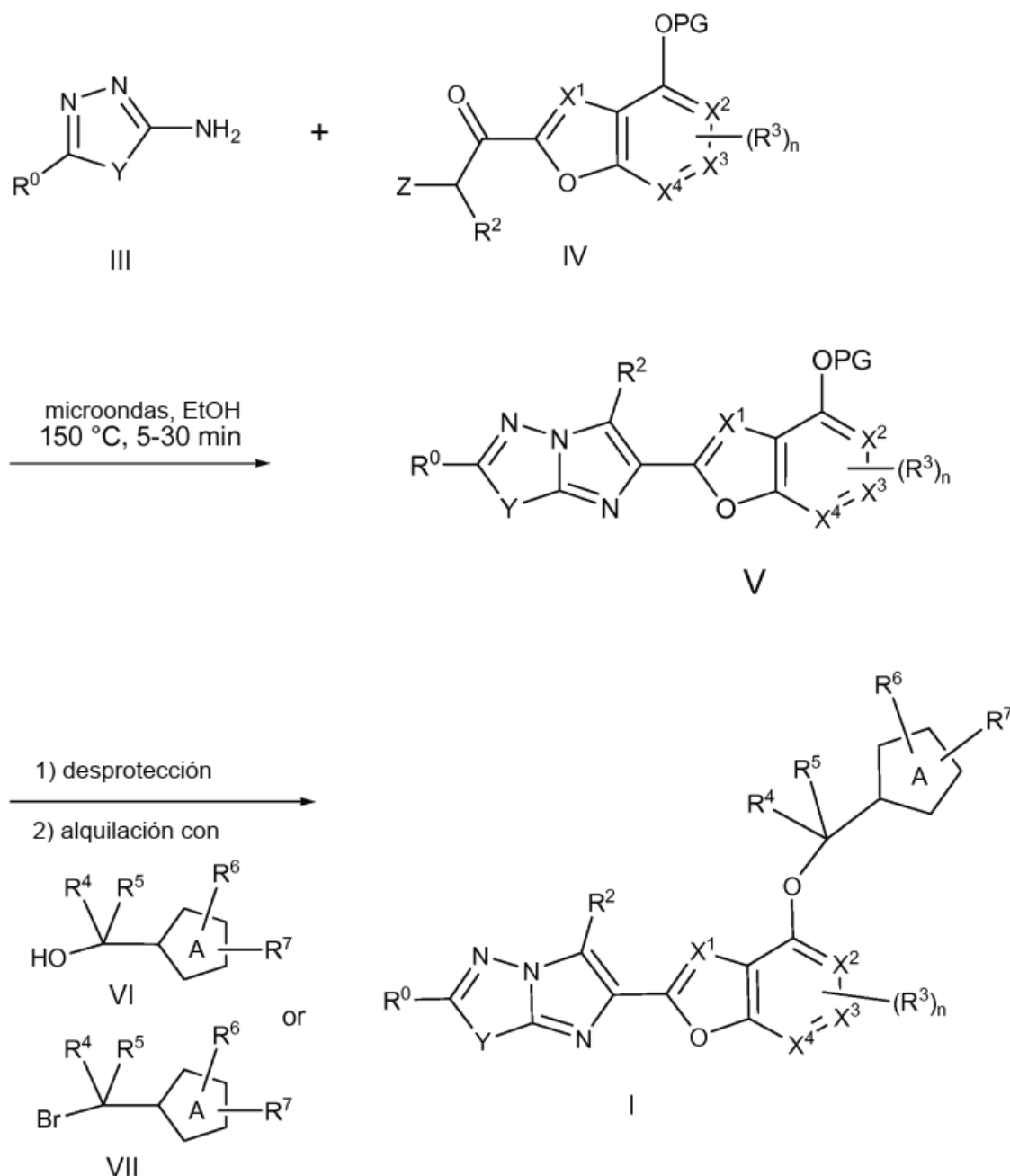
EDC (o EDC.HCl) o EDCI (o EDCI.HCl) o EDAC	clorhidrato de 3-etil-3'-(dimetilamino)propil-carbodiimida o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HCl	ácido clorhídrico
HEPES	ácido 4-(2-hidroxiethyl)piperaxin-1-etanosulfónico
Hex	hexano
HOBT o HOBt	monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol
base de Hunig	N,N-diisopropiletilamina
LAH	hidruro de litio y aluminio
LDA	diisopropilamida de litio
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
mCPBA o m-CPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
NMM	N-metilmorfolina
Pd/C	paladio sobre carbón
PPA	ácido polifosfórico
PS	poliestireno
PXPd2	bis[di- <i>tert</i> -butilo fosfino cloruro-kP]di-m-clorodicloro dipaladio
PyBOP	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TRIS	tris(hidroximetil)aminometano
KOAc	acetato de potasio
K ₃ PO ₄	fosfato de potasio
MgSO ₄	sulfato de magnesio
NaCl	cloruro de sodio
NaH	hidruro de sodio
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Na ₂ SO ₃	sulfito de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
NH ₃	amoníaco
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
OTs	tosilato, para-toluensulfonato
PBr ₃	tribromuro de fósforo
Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)
(S,S)-EtDuPhosRh(I)	trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benzeno(ciclooctadien)rodio (I)

- Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de varias maneras conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar con los métodos descritos a continuación, junto con los métodos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o por variaciones de los mismos, según apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los que se describen a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o en una mezcla de disolventes adecuados para los reactivos y materiales usados y adecuados para las transformaciones que se llevan a cabo. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica comprenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser compatible con las transformaciones que se proponen. En ocasiones, esto requerirá cierto criterio para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema particular de proceso en lugar de otro, a fin de obtener el compuesto de la invención deseado.
- También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier vía de síntesis en este campo es la elección prudente del grupo protector que se usa para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una reseña confiable que describe las diversas alternativas para el médico capacitado es Wuts *et al.* (Greene's Protective Groups In Organic Synthesis, 4.^a edición, Wiley-Interscience (2006)).
- Los compuestos de fórmula I de la presente invención se pueden obtener mediante condensación de una amina de fórmula III con una cetona de fórmula IV que contiene un grupo saliente Z, tal como bromuro, yoduro o tosilato, y un grupo protector PG, tal como bencilo, como se indica en el esquema 1. Ambos compuestos de fórmula III y IV están

disponibles en el comercio o se pueden preparar mediante medios conocidos por el experto en la técnica. Esta condensación es promovida por calentamiento, ya sea térmico o preferentemente mediante irradiación de microondas. El grupo protector se puede retirar mediante métodos conocidos en la técnica, tales como BCl_3 a -78°C en presencia de pentametilbenceno. La posterior alquilación usando un alcohol VI en condiciones de Mitsunobu o un bromuro VII en presencia de una base, tal como carbonato de potasio, proporciona los compuestos de fórmula I. Los alcoholes y bromuros VI y VII están disponibles en el comercio o se pueden preparar mediante los métodos conocidos en la técnica.

10

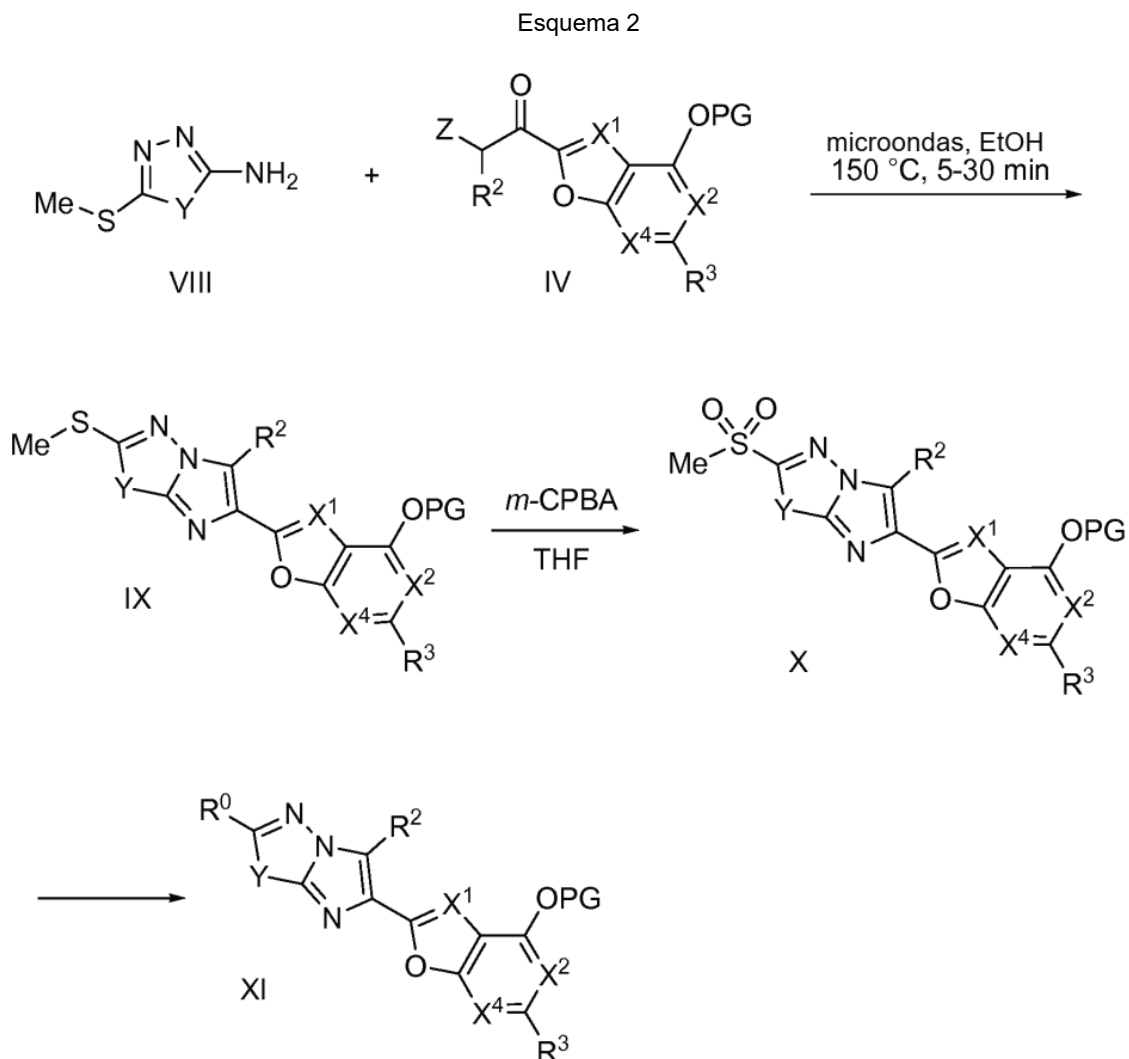
Esquema 1



15

De manera alternativa, los compuestos de fórmula I se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula IX después de la activación del grupo tiometilo mediante oxidación a una sulfona VII, como se indica en el esquema 2. Esto permite la introducción de varios nucleófilos como grupos R^0 , tales como alcoholes, tioles y aminas en presencia de una base, tal como carbonato de potasio o hidruro de sodio ya sea puro o en un disolvente aprótico polar, tal como dimetilformamida, para obtener compuestos XI. Los compuestos XI se pueden convertir en compuestos de fórmula I mediante la eliminación del grupo protector (PG) y la alquilación como se analizó en el

esquema 1.

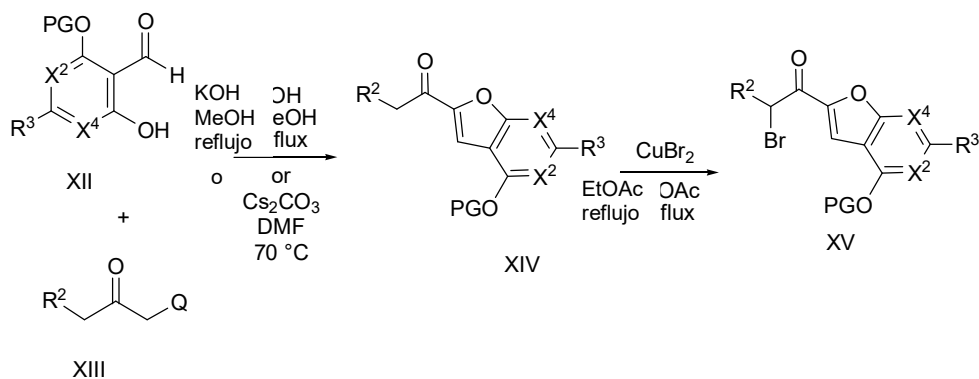


5

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

15

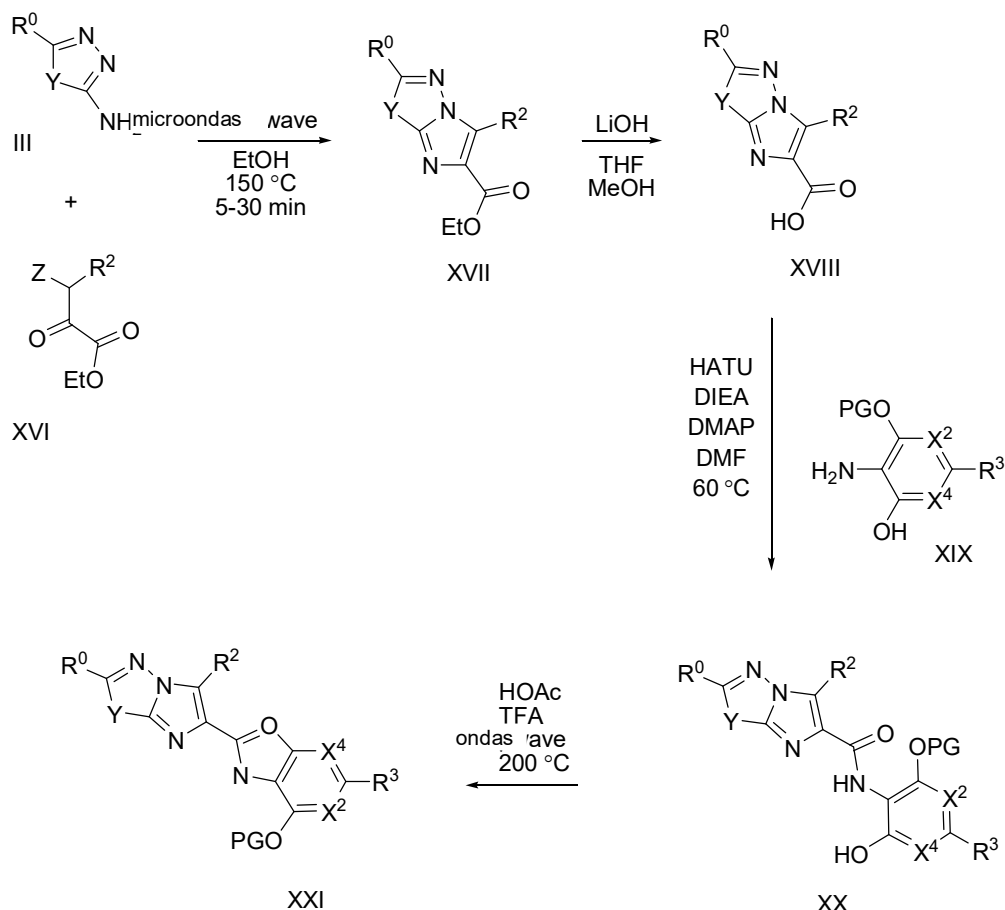
Esquema 3



Los compuestos de benzoxazol de fórmula I se pueden preparar a partir de aminoheterociclo III sustituido y ésteres de piruvato de fórmula XVI que contienen un grupo saliente Z, tal como bromuro, yoduro o tosilato, como se indica en el esquema 4. Ambos compuestos de fórmula III y XVI están disponibles en el comercio o se pueden obtener mediante medios conocidos por el experto en la técnica. Después de la condensación y saponificación del éster para formar el ácido XVIII, los aminofenoles de fórmula XIX se acoplan para formar amidas de fórmula XX, que se pueden ciclar en condiciones de catálisis ácida para formar compuestos de benzoxazol de fórmula XXI. Estos se pueden desproteger y alquilar como se indica en el esquema 1 para obtener los compuestos de fórmula I.

10

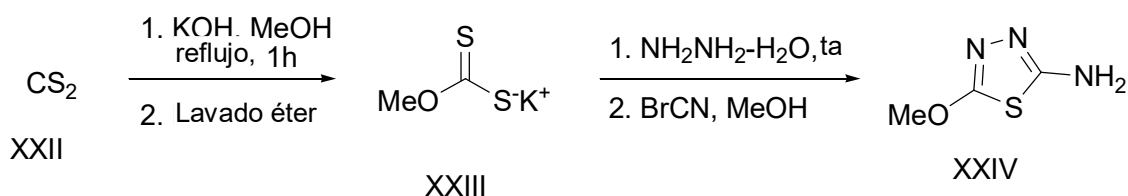
Esquema 4



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

15

Esquema 5

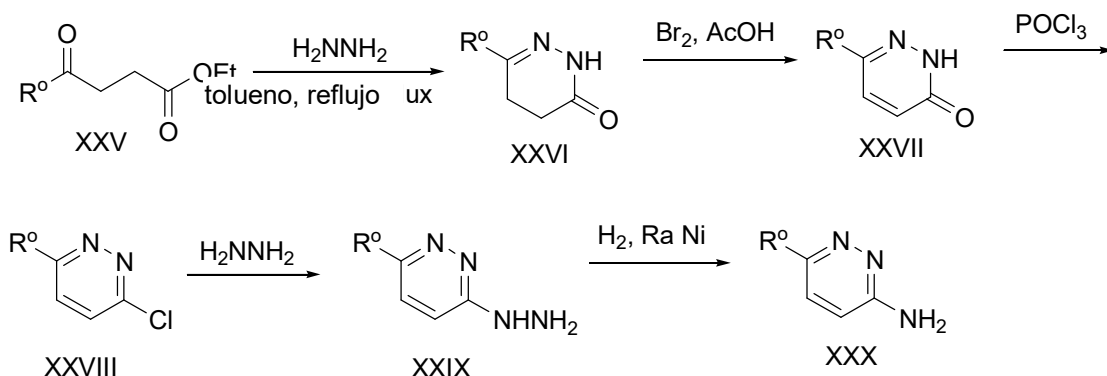


20

Los aminoheterociclos XXX, que son intermedios útiles para la preparación de los compuestos de fórmula I, en donde Y = -CH₂CH₂-, se pueden preparar a partir de los cetoésteres XXV. La ciclación con hidrazina seguida de oxidación con bromo da piridazinonas XXVII. La cloración, el desplazamiento con hidrazina y la posterior hidrogenación proporcionan aminoheterociclos XXX, que son un subconjunto específico de compuestos III en el esquema I. Como tales, estos aminoheterociclos son útiles para la preparación de los compuestos de fórmula I.

25

Esquema 6



Ejemplos

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

Método A: Columna: ZORBAX® XDB-C18 3,5 micrómetros, 4,6 x 30 mm; fase móvil: A=MeOH:H₂O:TFA (95:5:0,05), B=MeOH:H₂O:TFA (5:95:0,05). Grad.: T=0: 100 % de disolvente A; T=2: 100 % de disolvente B; tiempo de detención: 4 min. Caudal = 3,0 ml/min.

15 Método B: Columna: Agilent POROSHELL® 120; EC-C18, 2,7 μ m; 2,1 x 30 mm; fase móvil: disolvente A: 5 % de MeOH: 95 % de H₂O + 0,1 % de AcOH; disolvente B: 95 % de MeOH: 5 % de H₂O + 0,1 % de AcOH; grad.: T=0: 100 % de disolvente A; T=1: 100 % de disolvente B; tiempo de detención: 4 min. Caudal = 1,0 ml/min.

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

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

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

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

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

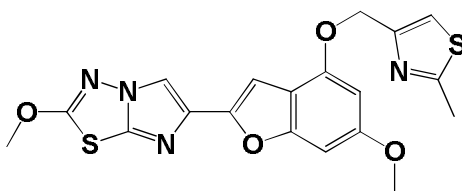
35 Método H: columna Waters BEH C18 (2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m); fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; temperatura: 40 °C; gradiente: 0,5 min de retención a 0 % de B, 0-100 % de B durante 4 min, después,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

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

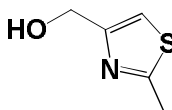
40 Método A: Columna: ZORBAX® SB-C18 PrepHT, 5 micrómetros, 21,2 x 100 mm; fase móvil: A=MeOH:H₂O:TFA (5:95:0,05), B=MeOH:H₂O:TFA (95:5:0,05). Grad.: 0 a 2 min: isocrático 25 % de disolvente B; gradiente de 8 min de 25 a 100 % de disolvente B; tiempo de detención = 15 min. Caudal = 20 ml/min, detección a UV 220 nm.

Ejemplo 1

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



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

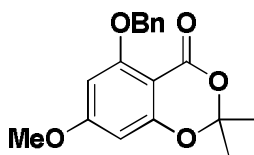


5

Una solución de etiléster del ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico (1,26 g, 7,36 mmol) en etiléter (10 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con una solución de LAH (0,83 g, 21,9 mmol) en THF seco (30 ml) añadido gota a gota durante 10 min. Después de 3 horas, a -78 °C, la mezcla se inactivó con Na₂SO₄ saturado (aprox. 20 ml). La mezcla se calentó hasta 22 °C y se extrajo con etiléter (4 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en MgSO₄ anhidro y se concentraron para obtener un aceite. La filtración en una almohadilla de gel de sílice (3 x 7 cm) y la elución con acetato de etilo produjeron un aceite que se destiló para obtener el material del título (0,664 g, 70 %) en forma de un aceite que se cristalizó. P.e. 60-70 °C / 0,2 torr. HRMS (ESI) calc. para C₅H₈NOS [M+H]⁺ m/z 130,0321, encontrado 130,0342. RNM ¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ 6,99 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 2,98 (a s, 1H), 2,68 (s, 3H).

15

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

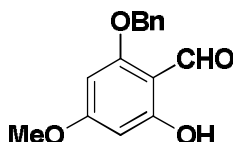


20

Una solución de 5-hidroxi-7-metoxi-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-ona (30,00 g, 0,134 mol, véase Kamisuki, S. *et al.* Tetrahedron, 60, 5695-5700 (2004) para la preparación) en N,N-dimetilformamida (400 ml) se trató con carbonato de potasio anhidro en polvo (19,41 g, 0,14 mol) añadido de una vez. La mezcla resultante se agitó al vacío durante 10 min y después se purgó con nitrógeno. El matraz de reacción se colocó en un baño de agua (22 °C) y se trató con bromuro de bencilo (24,03 g, 0,14 mol), añadido gota a gota durante 15 min. La mezcla resultante se agitó después a 22 °C durante 18 h (la TLC indicó que no hubo material de partida restante). El sólido se filtró y se lavó con N,N-dimetilformamida. El filtrado se evaporó al vacío y el aceite residual se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N frío, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la evaporación del disolvente produjo un jarabe espeso. La cristalización a partir de acetato de etilo (50 ml) y hexano (150 ml) produjo 35,17 g de 5-(benciloxi)-7-metoxi-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-ona en forma de prismas incoloros grandes. La cromatografía de los licores madre sobre gel de sílice (4 x 13 cm, elución con tolueno - acetato de etilo 0-5 %) produjo 6,64 g de material adicional para obtener un rendimiento total de 41,81 g (99 %). HRMS (ESI) calc. para C₁₈H₁₉O₅ [M+H]⁺ m/z 315,1227, encontrado 315,1386. RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ 1,68 (s, 6H), 3,77 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,04 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 7,27 (a t, 1H), 7,36 (a t, 2H), 7,52 (a d, 2H).

35

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



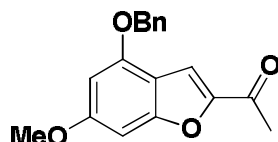
40

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

45

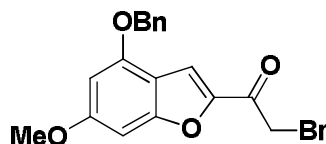
sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El aceite residual se diluyó con tetrahidrofurano (70 ml), se trató con 10 ml de ácido clorhídrico 0,1 N y se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío para obtener un aceite transparente. La cromatografía sobre gel de sílice (4 x 13 cm, elución con tolueno) produjo 4,08 g (73 % de rendimiento) del aldehído del título en forma de un aceite transparente que se solidificó en reposo. LC (Método C): 2,237 min. HRMS (ESI) calc. para C₁₅H₁₅O₄ [M+H]⁺ m/z 259,0965, encontrado 259,1153. RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ 3,80 (s, 3H), 5,07 (s, 2H), 5,97 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,3 - 7,4 (m, 5 H), 10,15 (s, 1H), 12,49 (s, 1H).

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



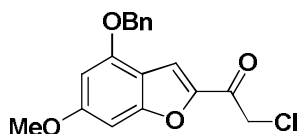
Una solución de 2-(benciloxi)-6-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (Ejemplo 1C, 3,46 g, 13,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se trató con carbonato de cesio anhidro en polvo (4,58 g, 14,05 mmol), añadido de una vez. La mezcla resultante se agitó al vacío durante 10 min y después se purgó con nitrógeno. El matraz de reacción se colocó en un baño de agua (22 °C) y se trató con cloroacetona (1,74 g, 18,7 mmol), añadido gota a gota durante 5 min. La mezcla resultante después se agitó después a 22 °C durante 18 h (la TLC indicó que no hubo aldehído de partida restante y que se formó el intermedio aldehído alquilado). El sólido se filtró y se lavó con N,N-dimetilformamida. El filtrado se evaporó al vacío y el aceite residual se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N frío, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la evaporación del disolvente produjo un jarabe espeso. Este jarabe se diluyó con tetrahidrofurano (50 ml) y acetato de etilo (50 ml), se trató con monohidrato de ácido p-toluensulfónico (0,2 g) y se agitó a 20 °C durante 1 h (la TLC indicó la ciclación completa del intermedio aldehído alquilado en benzofurano). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la evaporación del disolvente produjo un jarabe espeso. La cromatografía sobre gel de sílice (4 x 12 cm, elución con tolueno - acetato de etilo 2-4 %) produjo 3,51 g (88 % de rendimiento) del benzofurano del título en forma de un sólido de color amarillo. La recristalización a partir de acetato de etilo (10 ml) y hexano (20 ml) produjo el material del título en forma de prismas grandes de color amarillo (3,15 g). LC (Método D): 2,148 min. HRMS (ESI) calc. para C₁₈H₁₇O₄ [M+H]⁺ m/z 297,1121, encontrado 297,1092. RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ 2,51 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 6,37 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 6,63 (a s, 1H), 7,34 (a t, 1H), 7,39 (a t, 2H), 7,44 (a d, 2H), 7,55 (d, J = 0,7 Hz, 1H).

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



Un matraz de tres bocas de 250 ml se equipó con una barra agitadora magnética, se purgó con atmósfera de nitrógeno y se cargó con tetrahidrofurano anhidro (25 ml), seguido de 9,3 ml (9,3 mmol) de una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano. La mezcla se enfrió a -78 °C y se trató con una solución de 1-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)etanona (Ejemplo 1D, 2,40 g, 8,1 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), añadida gota a gota durante 10 min. La mezcla resultante se agitó después a -78 °C durante 45 min. Después se agregó gota a gota clorotrimetilsilano (1,18 ml, 9,31 mmol) durante 5 min y la solución resultante se agitó a -78 °C durante otros 20 min. El baño de enfriamiento se retiró después y la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición a una solución fría de acetato de etilo (200 ml), bicarbonato de sodio saturado (30 ml) y hielo. La fase orgánica se secó rápidamente sobre sulfato de magnesio anhidro (agitación magnética) y se evaporó al vacío para obtener el sililenoéter en forma de un aceite que se coevaporó con tolueno (20 ml). El sililenoéter se disolvió en tetrahidrofurano seco (40 ml), se enfrió a -20 °C y se trató con bicarbonato de sodio sólido (0,10 g), seguido de N-bromosuccinimida (1,44 g, 8,1 mmol), añadida en pequeñas porciones durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C durante 2 h y después se inactivó mediante la adición de acetato de etilo (300 ml) y bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó para obtener un aceite naranja. La cromatografía sobre gel de sílice (4 x 12 cm, elución con tolueno - acetato de etilo 0-5 %) produjo 2,62 g (86 % de rendimiento) de la bromometilcetona del título en forma de un sólido de color amarillo. La recristalización a partir de acetato de etilo (10 ml) y hexano (20 ml) produjo prismas de color amarillo (2,30 g). LC (Método E): 1,977 min. HRMS (ESI) calc. para C₁₈H₁₆BrO₄ [M+H]⁺ m/z 375,0226, encontrado 375,0277. RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ 3,84 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,38 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 6,64 (a s, 1H), 7,35 (a t, 1H), 7,40 (a t, 2H), 7,44 (a d, 2H), 7,70 (s, 1H).

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

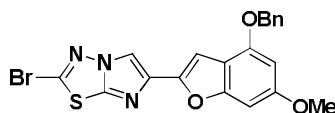


5

Se agregó dicloroyodato de benciltrimetilamonio (117 g, 169 mmol) a una solución de 1-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)etanona (Ejemplo 1D, 50 g, 170 mmol) en THF (500 ml) en un matraz de fondo redondo de 1 l, de múltiples bocas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, se enfrió a 0 °C y se inactivó con una solución de NaHCO₃ al 10 %. La capa orgánica se lavó con una solución de tiosulfato de sodio 1 M, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío (temperatura del baño <45 °C). El residuo se trituró con EtOAc al 5 % en éter de petróleo y se secó para obtener la clorometilcetona del título en forma de un sólido de color amarillo claro (48 g, 130 mmol, 78 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,84–3,82 (d, J = 4,5 Hz, 3H) 4,98 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 6,62–6,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,92–6,93 (m, 1H), 7,54–7,36 (m, 5H), 8,10–8,09 (d, J = 3 Hz, 1H); MS m/z: [M+H]⁺ 331,0.

15

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



Una mezcla de 1-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-bromoetanona (Ejemplo 1E, 3,00 g, 8,0 mmol) y 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1,65 g, 9,16 mmol) en isopropanol (100 ml) se calentó en un matraz de presión equipado con una barra agitadora magnética a 78-80 °C durante 18 h (homogénea después de 20 min y, después, se formó un precipitado tras 2 h). La mezcla enfriada se transfirió después a cinco viales de 20 ml para microondas y se calentó en un aparato de microondas a 150 °C durante 30 min. Cada vial se diluyó después con diclorometano (250 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (25 ml) y salmuera (25 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Las fracciones se combinaron y se concentraron al vacío. La cromatografía del sólido residual de color de color pardo anaranjado sobre gel de sílice (4 x 10 cm, elución lenta con diclorometano debido a la escasa solubilidad) produjo 2,96 g del imidazotiadiazol del título contaminado con algo de 1-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)etanona. El material sólido se trituró con acetato de etilo (20 ml), se filtró, se lavó con acetato de etilo (10 ml) y se secó al vacío para obtener 2,34 g (64 % de rendimiento) del imidazotiadiazol puro del título en forma de un sólido de color blanquecino que se usa tal cual en la siguiente etapa. LC (Método E): 2,188 min. HRMS (ESI) calc. para C₂₀H₁₅BrN₃O₃S [M+H]⁺ m/z 456,00175, encontrado 456,00397. RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ 3,82 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 6,38 (d, J = 1,67 Hz, 1H), 6,66 (a s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,31 (a t, 1H), 7,38 (a t, 2H), 7,45 (a d, 2H), 8,02 (s, 1H).

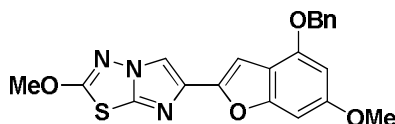
35

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

Un matraz de tres bocas de 1000 ml equipado con una barra agitadora magnética y purgado con atmósfera de nitrógeno, se cargó con NMP seca (200 ml), seguido de 1-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-cloroetanona (Ejemplo 1EE, 50 g, 150 mmol) y 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (27,2 g, 151 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 8 h. La TLC (8:2 diclorometano/éter de petróleo) y la LC/MS mostraron un material no ciclado intermedio (m/z 476) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo de color pardo espeso se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (de 0 a 100 % de diclorometano en éter de petróleo) para obtener un sólido de color pardo. Este material se trituró con EtOAc y se secó para obtener el imidazotiadiazol del título (24 g, 50 mmol, 33 %) en forma de un sólido de color pardo claro. (Véase el procedimiento descrito anteriormente para los datos analíticos).

50

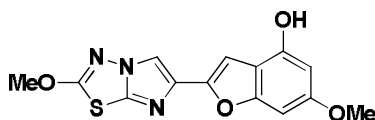
1G. 6-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



Una solución de 6-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (Ejemplo 1F, 2,30 g,

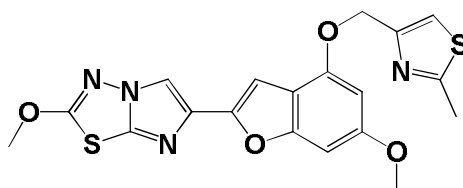
5,04 mmol) en una mezcla de diclorometano (180 ml) y metanol (45 ml) se trató a 22 °C con 4,2 ml de una solución de 25 % en peso de metóxido de sodio en metanol (0,2 mmol), añadido en una porción. Se agregó más metanol (45 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 25 ml de ácido clorhídrico 1 N, seguido de 20 ml de bicarbonato de sodio saturado. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con diclorometano (400 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice (3 x 10 cm, elución con diclorometano-acetato de etilo 0-4 %) produjo 1,70 g (83 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Este material se recrystalizó de acetato de etilo (30 ml por gramo, 80 % de recuperación) para obtener agujas de color blanco. LC (Método D): 2,293 min. HRMS (ESI) calc. para C₂₁H₁₈N₃O₄S [M+H]⁺ m/z 408,1013, encontrado 408,1024. RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ 3,81 (s, 3H), 4,18 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 6,37 (d, J = 1,75 Hz, 1H), 6,67 (a s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,31 (a t, 1H), 7,37 (a t, 2H), 7,45 (a d, 2H), 7,81 (s, 1H).

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



Una mezcla de 6-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (Ejemplo 1G, 1,250 g, 3,06 mmol) y pentametilbenceno (3,17 g, 21,4 mmol) en diclorometano (200 ml) se enfrió a -78 °C en atmósfera de nitrógeno y después se trató inmediatamente (para evitar la cristalización) con 8 ml (8 mmol) de una solución 1 M de tricloruro de boro en diclorometano, añadida gota a gota durante 3 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido formado se filtró y se lavó sucesivamente con agua (50 ml) y diclorometano (50 ml). La torta de filtro se empapó con etanol anhidro (15 ml) y después se secó por succión. El sólido de color blanco obtenido se secó al vacío durante 24 h para obtener 0,788 g (80 % de rendimiento) del material del título puro (> 95 % mediante HPLC). El filtrado combinado y los lavados se diluyeron con diclorometano (600 ml) y se agitaron en un baño de agua caliente hasta que la fase orgánica se volvió transparente, sin sólidos aparentes en suspensión. La fase orgánica se recolectó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró rápidamente mientras aún estaba caliente. El filtrado se evaporó y el residuo (producto y pentametilbenceno) se trituró con tolueno (20 ml), el sólido se recolectó y se lavó con tolueno (20 ml) para obtener 0,186 g (19 % de rendimiento, 99 % de rendimiento combinado) del material del título en forma de un sólido de color tostado (> 95 % mediante HPLC). LC (Método E): 1,444 min. HRMS (ESI) calc. para C₁₄H₁₂N₃O₄S [M+H]⁺ m/z 318,0543, encontrado 318,0578. RMN ¹H (DMSO-d₆, 600 MHz) δ 3,71 (s, 3H), 4,16 (s, 3H), 6,21 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 6,61 (a s, 1H), 6,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,96 (s, 1H).

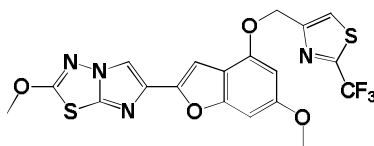
Ejemplo 1. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



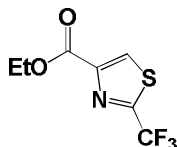
Una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,100 g, 0,315 mmol) y trifetilfosfina (0,123 g, 0,47 mmol) se mantuvo al vacío durante 10 minutos. La mezcla se purgó con nitrógeno y después se cargó con THF seco (8 ml) y (2-metiltiazol-4-il)metanol (Ejemplo 1A, 0,049 g, 0,38 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C y se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos. La mezcla enfriada se trató con una solución de DIAD (0,096 g, 0,47 mmol) en THF seco (2 ml), añadido gota a gota en tres porciones durante 20 minutos. La mezcla se volvió homogénea después de 40 min y se agitó a 22 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (250 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La evaporación produjo un residuo semisólido que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (2,5 x 10 cm, diclorometano/EtOAc 8:2) para obtener el material del título (0,103 g, 76 %) en forma de cubos de color blanco. LC (Método A): 2,224 min. HRMS (ESI) calc. para C₁₉H₁₇N₄O₄S₂ [M+H]⁺ m/z 429,0686, encontrado 429,0605. RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ 7,82 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,39 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 5,25 (d, J=0,9 Hz, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).

Ejemplo 2

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



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

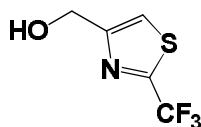


5

Una mezcla de 2,2,2-trifluoroacetamida (7,12 g, 63 mmol) y reactivo de Lawesson (15,3 g, 37,8 mmol) en THF (60 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con bromopiruvato de etilo (8,0 ml, 63 mmol). La reacción se agitó a reflujo durante 18 horas más, después se concentró al vacío y se diluyó con acetato de etilo. Esta mezcla se lavó con agua (1x) y salmuera (1x), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (8 x 11 cm, tolueno, la segunda vez con 120 g de gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para obtener el material del título (4,47 g, 32 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,37 (s, 1H), 4,45 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 1H).

15

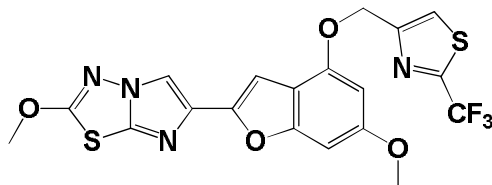
2B. (2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metanol



Se hizo reaccionar 2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 2A, 1,50 g, 6,66 mmol) como se describe en el ejemplo 1A y se obtuvo el material del título deseado (0,95 g, 78 %) en forma de un aceite transparente después de la destilación (p.e.: 55-65 °C /0,2 torr). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,47 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,25 (a s, 1H).

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

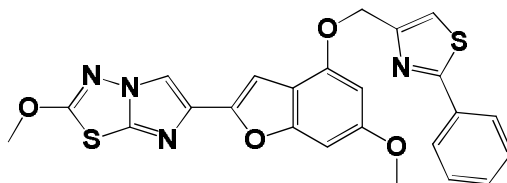
25



Se hicieron reaccionar 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,100 g, 0,315 mmol) y (2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metanol (Ejemplo 2B, 0,075 g, 0,409 mmol) como se describe en el ejemplo 1 para obtener el material del título (0,070, 46 %) después de la cristalización en AcOEt. LC (Método B): 2,448 min. HRMS (ESI) calc. para C₁₉H₁₄F₃N₄O₄S₂ [M+H]⁺ m/z 483,0403, encontrado 483,0411. RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ 7,82 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,39 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 5,25 (d, J=0,9 Hz, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).

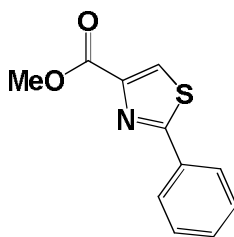
Ejemplo 3

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



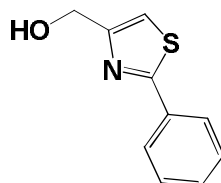
40

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



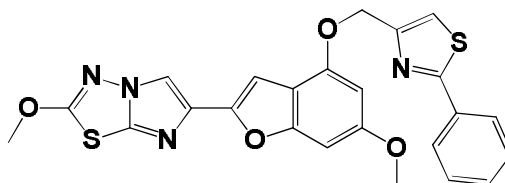
Una solución de benzotioamida (4,0 g, 29,2 mmol) en THF (80 ml) se trató gota a gota con bromopiruvato de metilo (7,6 g, 39 mmol) y se calentó a reflujo durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (1x) y salmuera (1x) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El residuo obtenido después de la concentración se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (4,5 x 11 cm, AcOEt al 20 %/tolueno), seguido de una segunda purificación con AcOEt al 20 %/hexano. El material del título se obtuvo después de la concentración en forma de un aceite de color amarillo (5,25, 77 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 8,14 (s, 1H) 8,00 (m, 2H) 7,46-7,42 (m, 3H) 4,43 (q, J=7,0 Hz, 2H) 1,42 (t, J=7,3 Hz, 3H).

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



En un matraz de fondo redondo, de 250 ml, se disolvió 2-feniltiazol-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 3A, 1,50 g, 6,43 mmol) en etiléter (40 ml). La solución se enfrió a -78 °C y se trató con hidróxido de litio y aluminio (0,75 g, 19,76 mmol) en porciones durante 20 minutos. La reacción se agitó a -78 °C durante 3,5 horas, después se trató con 20 ml de una solución saturada de Na₂SO₄. Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N (1x) y salmuera (1x), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (3 x 12 cm, acetato de etilo al 30 %/diclorometano) para obtener un aceite de color amarillo claro (1,06 g), que después se destiló (balón a balón, punto de ebullición: 110-120 °C/0,2 torr) y se obtuvo el material del título (0,88 g, 72 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 7,95-7,90 (m, 2H) 7,45-7,40 (m, 3H) 7,16 (s, 1H) 4,82 (s, 2H) 2,34 (a s, 1H).

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



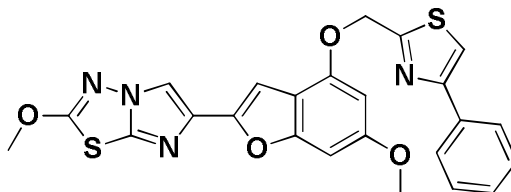
Una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,800 g, 2,52 mmol), trifenilfosfina (0,992 g, 3,78 mmol) y (2-feniltiazol-4-il)metanol (Ejemplo 3B, 0,555 g, 2,90 mmol) en un matraz de 200 ml equipado con un embudo de adición se mantuvo al vacío durante 10 minutos. Después la mezcla se purgó con nitrógeno y se cargó con tetrahydrofurano seco (60 ml, destilado sobre hidruro de litio y aluminio). La solución se calentó a ~ 50 °C y después se sometió a ultrasonidos durante 5 min. La mezcla heterogénea enfriada se trató después a 22 °C con una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,663 g, 3,28 mmol) en tetrahydrofurano (15 ml), añadido gota a gota durante 2,5 h. La reacción se volvió homogénea (color amarillo claro) al final de la adición. Después, la mezcla se agitó durante 2,5 h más (5 h en total). La mezcla de reacción se diluyó después con diclorometano (400 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y salmuera y se secó (sulfato de magnesio anhidro). La evaporación produjo un sólido de color blanco que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (3 x 12 cm, elución con diclorometano - acetato de etilo 98,5:1,5 a 97:3). Las fracciones se recolectaron y se evaporaron para obtener el compuesto deseado (1,40 g) en forma de un sólido de color blanco, contaminado con hidrazida mediante TLC. La cristalización en acetato de etilo (40 ml) produjo el material del título puro (0,838 g, 68 %) en forma de un sólido de color blanco. Los licores madre (0,475 g) se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice (3 x 12 cm, elución con diclorometano - acetato de etilo 98,5 : 1,5 a 97 : 3) para obtener, después de la cristalización a partir de acetato de etilo (30 ml), más compuesto deseado (0,160 g, 13 %, 81 % en total) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método C): 2,480 min. HRMS (ESI) calc. para C₂₄H₁₉N₄O₄S₂ [M+H]⁺ m/z 491,0842, encontrado 491,0865. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 3,85 (s, 3H) 4,21 (s, 3H) 5,33

- 5,55 (m, 2H) 6,48 (d, $J=1,96$ Hz, 1H) 6,72 (dd, $J=1,96, 0,78$ Hz, 1H) 7,12 (s, 1H) 7,36 - 7,39 (m, 1H) 7,41 - 7,50 (m, 3H) 7,86 (s, 1H) 7,95 - 8,02 (m, 2H).

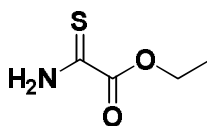
Ejemplo 4

5

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

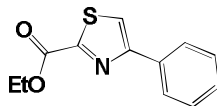


10 4A. 2-amino-2-tioacetato de etilo



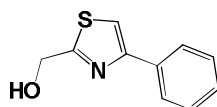
15 Una solución de 2-amino-2-oxoacetato de etilo (5,00 g, 42,7 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se trató con reactivo de Lawesson en polvo (mortero y pistilo) (9,50 g, 23,49 mmol), y la solución transparente de color naranja resultante se calentó a reflujo (temperatura del baño 85 °C) durante 4 h (se formó el producto de TLC con un mayor Rf con parte del material de partida restante). La mezcla enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (400 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación produjo un sólido de color naranja que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (3 x 20 10 cm, elución con tolueno - acetato de etilo 9:1) para obtener el material del título (3,189 g, 56 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC (Método C): 0,816 min. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 1,41 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 4,38 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 7,69 (a s, 1H) 8,24 (a s, 1H).

25 4B. 4-feniltiazol-2-carboxilato de etilo



30 Una mezcla de 2-bromo-1-feniletanona (1,790 g, 8,99 mmol) y 2-amino-2-tioacetato de etilo (Ejemplo 4A, 1,20 g, 9,01 mmol) en benceno (80 ml) y etanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El aceite transparente residual se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (4 x 10 cm, elución con tolueno-acetato de etilo 0-2-4 %) para obtener un aceite de color amarillo (1,588 g). Este se destiló al vacío (punto de ebullición: 105-115 °C/0,1 torr, destilación de balón a balón, temperatura del baño del aire) para obtener el material del título (1,409 g, 67 %) en forma de un jarabe de color amarillo claro que después de reposar se solidificó en un sólido casi incoloro. LC (Método C): 2,009 min. HRMS (ESI) calc. para C₁₂H₁₂NO₂S [M+H]⁺ m/z 234,0583, encontrado 234,0597. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 1,48 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 4,52 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,35 - 7,49 (m, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,93 - 8,00 (m, 2H).

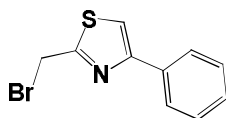
40 4C. 2-(hidroximetil)-4-feniltiazol



45 Una solución de 4-feniltiazol-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 4B, 1,300 g, 5,57 mmol) en dietiléter (60 ml) en un matraz de 500 ml en atmósfera de nitrógeno se enfrió a -40 °C (baño de hielo seco - agua - cloruro de calcio) y se trató con LiAlH₄ sólido (0,40 g, 10,54 mmol) añadido de una vez. La mezcla se agitó a -40 °C durante 2,5 h. La reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de acetato de etilo (1 ml) y agua (0,4 ml), seguido de hidróxido de sodio acuoso al 15 % (0,4 ml) y agua (1,2 ml). Después el baño se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 min. El sólido formado se filtró y se lavó con éter (50 ml). El filtrado y el lavado combinados se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación produjo un aceite de 50

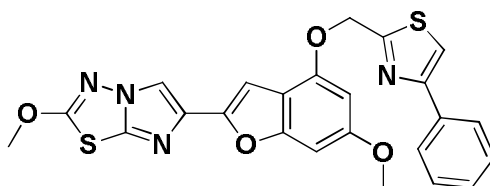
color amarillo que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (2,5 x 8 cm, elución con tolueno - acetato de etilo 9 : 1, 8 : 2 a 7 : 3). Después el aceite de color amarillo claro resultante (0,931 g) se destiló al vacío (punto de ebullición: 105-110 °C/0,1 torr, balón a balón, temperatura del baño del aire) para obtener el material del título (0,918 g, 86 %) en forma de un jarabe incoloro. LC (Método C): 1,672 min. HRMS (ESI) calc. para C₁₀H₁₀NOS [M+H]⁺ m/z 192,0478, encontrado 192,0508. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 2,90 (a t, 1H), 5,02 (d, J=4,30 Hz, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,39 - 7,45 (m, 2H), 7,46 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,85 - 7,92 (m, 2H).

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



Una solución de (4-feniltiazol-2-il)metanol (Ejemplo 4C, 0,530 g, 2,77 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió a 0 °C (baño de hielo) y se trató con PBr₃ (0,118 ml, 1,247 mmol), añadido gota a gota durante 2 min. Inmediatamente se formó una goma pesada de color blanco. Después de 10 min, el baño se retiró y la solución se agitó a 22 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo (~ 10 g) y se vertió en una mezcla de acetato de etilo (150 ml) y bicarbonato de sodio saturado (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo sólido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (2,5 x 6 cm, elución con tolueno) para obtener el material del título (0,561 g, 80 %) en forma de un aceite de color amarillo claro que se solidificó en el congelador y se convirtió en un sólido de color amarillo claro. LC (Método C): 2,062 min. HRMS (ESI) calc. para C₁₀H₉BrNS [M+H]⁺ m/z 253,9634, encontrado 253,9655. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 4,81 (s, 2H), 7,34 - 7,39 (m, 1H), 7,41 - 7,47 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,86 - 7,92 (m, 2H).

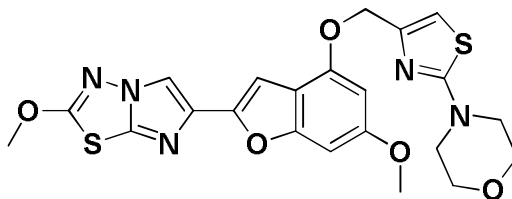
Ejemplo 4. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((4-feniltiazol-2-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



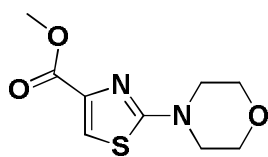
Una suspensión de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,080 g, 0,252 mmol) y 2-(bromometil)-4-feniltiazol (0,128 g, 0,504 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se mantuvo al vacío (1 kPa (10 mbar)) durante 5 minutos. Después el matraz se purgó con nitrógeno y se agregó de una vez carbonato de potasio anhidro recién convertido en polvo (mortero y pistilo) (0,105 g, 0,756 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente con unos pocos períodos cortos de sonicación (~ 1 min) durante 1 hora. La mezcla heterogénea se volvió casi homogénea (excepto por el carbonato de potasio) después de 10 min y se comenzó a precipitar de nuevo hasta volverse un sólido de color crema. La mezcla de reacción se inactivó con ácido clorhídrico 1 N (2 ml) y después se repartió entre diclorometano (150 ml) y bicarbonato de sodio saturado (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo sólido de color amarillo claro se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (2,5 x 6 cm, elución con diclorometano-acetato de etilo 0-2-5 %) para obtener el material del título (0,116 g, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. La cristalización en acetato de etilo (12 ml) produjo el material del título (0,086 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC (Método C): 2,474 min. HRMS (ESI) calc. para C₂₄H₁₉N₄O₄S₂ [M+H]⁺ m/z 491,0842, encontrado 491,0864. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 3,86 (s, 3H), 4,22 (s, 3H), 5,54 (s, 2H), 6,48 (d, J=1,96 Hz, 1H), 6,75 (a d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,32 - 7,39 (m, 1H), 7,41 - 7,49 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,90 - 7,95 (m, 2H).

Ejemplo 5

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

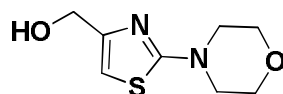


5A. 2-morfolinotiazol-4-carboxilato de metilo



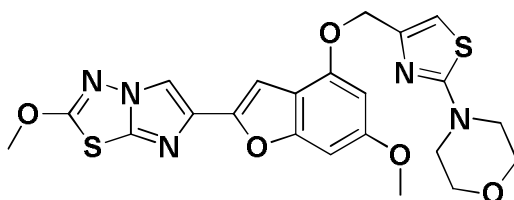
5 Una solución de 2-bromotiazol-4-carboxilato de metilo (0,20 g, 0,901 mmol) en THF (10 ml) se trató con morfolina (0,17 ml, 1,94 mmol) y se sometió a reflujo durante 18 h. Después la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO_3 saturado (1x) y salmuera (1x) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (2,5 x 10 cm, AcOEt al 50 %/ CH_2Cl_2) para obtener el material del título (0,192 g, 92 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 7,44 (s, 1H) 3,82 (s, 3H) 3,75 (m, 4H) 3,45 (m, 4H).

10 5B. (2-morfolinotiazol-4-il)metanol



15 Una solución de 2-morfolinotiazol-4-carboxilato de metilo (0,76 g, 3,33 mmol) en etiléter (20 ml) se trató con hidruro de litio y aluminio (0,38 g, 10,01 mmol) en porciones durante 10 min. La mezcla se agitó a -78°C durante 4 horas, después se trató lentamente con acetato de etilo (10 ml) y Na_2SO_4 saturado (20 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 saturado (1x) y salmuera (1x), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (3 x 10 cm, AcOEt al 25 %/ CH_2Cl_2 a AcOEt al 100 %) para obtener el material del título en forma de un sólido de color beis (0,458 g) que después se destiló (balón a balón, $135\text{-}145^\circ\text{C}$ / 0,2 torr) y produjo el producto deseado (0,455 g, 68 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método F): 0,873 min. HRMS (ESI) calc. para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 201,07, encontrado 201,2. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 6,43 (s, 1H) 4,53 (d, $J=3,9$ Hz, 2H) 3,79 (m, 4H) 3,44 (m, 4H) 2,17 (s, 1H).

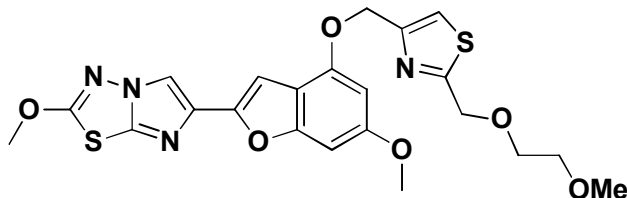
25 Ejemplo 5. 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiidiazol[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)morfolina



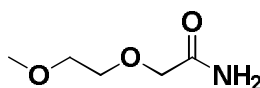
30 Se agregaron 6-metoxi-2-(2-metoxiidiazol[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,10 g, 0,315 mmol), trifenilfosfina (0,124 g, 0,473 mmol) y (2-morfolinotiazol-4-il)metanol (Ejemplo 5B, 0,086 g, 0,429 mmol) a un matraz de fondo redondo de 25 ml y se purgaron al vacío y con nitrógeno. Después se agregó tetrahidrofurano (8 ml) y la mezcla se trató con DIAD (0,083 g, 0,410 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se agitó a 22°C durante 1 hora y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó con NaHCO_3 saturado (1x) y salmuera (1x), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (2,5 x 10 cm, 40 % de acetato de etilo en CH_2Cl_2) y el residuo obtenido después de la concentración se cristalizó en acetato de etilo para obtener el material del título en forma de cristales (0,083 g, 53 %) y en forma de un sólido impuro amorfo del licor madre (0,169 g). LC (Método F): 2,466 min. HRMS (ESI) calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 500,1057, encontrado 500,1075. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 7,82 (s, 1H) 7,07 (s, 1H) 6,67 (d, $J=2$ Hz, 1H) 6,62 (s, 1H) 6,40 (d, $J=1,5$ Hz, 1H) 5,10 (s, 2H) 4,19 (s, 3H) 3,82 (s, 3H) 3,81 (m, 4H) 3,46 (m, 4H).

Ejemplo 6

45 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-(((2-metoxietoxi)metil)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



6A. 2-(2-metoxietoxi)acetamida

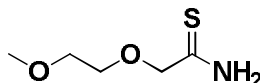


5

Una solución de ácido 2-(2-metoxietoxi)acético (5,0 g, 37,3 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se trató con cloruro de oxalilo (9,5 ml, 109 mmol) y DMF (2 gotas) y la reacción se agitó durante 3 horas. Después de la evaporación al vacío, el residuo se coevaporó con CH₂Cl₂ (2x) y después se disolvió en THF (10 ml) y se trató gota a gota con una mezcla de hidróxido de amonio (12 ml), THF (25 ml) y agua (10 ml) durante 5 min. La reacción se agitó a 0-5 °C durante 30 min y después a 22 °C durante 1 h. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua (1x), HCl 1 N (1x), NaHCO₃ saturado (1x) y salmuera (1x), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. Como el producto parecía ser soluble en agua, la fase acuosa se evaporó al vacío y se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para obtener el material del título (3,59 g, 72 %) en forma de un aceite que se solidificó. Este se destiló (balón a balón, 105-115 °C/0,2 torr) para obtener el producto deseado puro (3,39 g) en forma de un aceite transparente que se solidificó en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 6,93 (muy ancho s, 1H), 5,43 (muy ancho s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,66 - 3,70 (m, 2H), 3,53 - 3,56 (m, 2H), 3,39 (s, 3H).

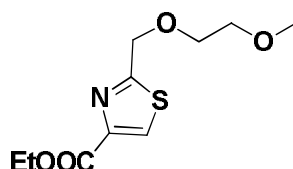
6B. 2-(2-metoxietoxi)etantioamida

20



Una solución de 2-(2-metoxietoxi)acetamida (Ejemplo 6A, 3,39 g, 25,5 mmol) en THF (40 ml) se trató con reactivo de Lawesson (6,55 g, 16,19 mmol) y la reacción se sometió a reflujo durante 18 horas. Después la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado (1x) y salmuera (1x). Las fases acuosas se extrajeron con acetato de etilo (2 x 200 ml) y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (3,5 x 11 cm, 30 % de AcOEt/CH₂Cl₂) para obtener el material del título (3,26 g, 86 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8,58 (muy ancho s, 1H), 7,50 (muy ancho s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,66 - 3,69 (m, 2H), 3,53 - 3,56 (m, 2H), 3,39 (s, 3H).

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

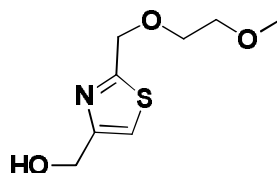


35

A una solución de 2-(2-metoxietoxi)etantioamida (Ejemplo 6B, 3,26 g, 21,85 mmol) en etanol (60 ml), se le agregó gota a gota etilbromopiruvato (3,7 ml, 29,5 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (1x) y salmuera (1x), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (3,5 x 10 cm, 30 % de acetato de etilo/CH₂Cl₂) para obtener el material del título (4,36 g, 81 %) en forma de un aceite. LC (Método F): 1,791 min. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8,16 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,41 (q, J = 7,10 Hz, 2H), 3,74 - 3,77 (m, 2H), 3,57 - 3,60 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 1,39 (t, J = 7,10 Hz, 3H).

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

45

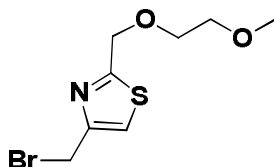


A una solución de 2-((2-metoxietoxi)metil)tiazol-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 6C, 2,27 g, 9,25 mmol) en éter (50 ml), se le agregó en porciones hidruro de litio y aluminio (1,06 g, 27,9 mmol) durante 10 min a -78 °C. Después, la reacción se agitó a 78 °C durante 1 h. Después se agregó acetato de etilo (10 ml) a la reacción seguido de agua (20 ml) y se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó después con acetato de

50

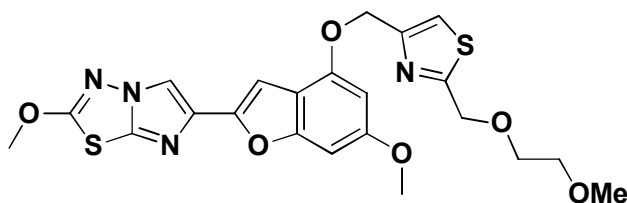
etilo y se lavó con HCl 1 N (1x) y salmuera (1x). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (2 x 300 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (3,5 x 10 cm, acetato de etilo) para obtener el material del título (0,357 g, 19 %) en forma de un aceite de color pardo. LC (Método F): 1,791 min. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,16 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,74 (a s, 2H), 3,7 - 3,75 (m, 2H), 3,54 - 3,61 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,28 (a s, 1H).

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



Una solución de (2-((2-metoxietoxi)metil)tiazol-4-il)metanol (0,35 g, 1,72 mmol) en éter (15 ml) se trató con PBr₃ (0,1 ml, 1,06 mmol) a temperatura ambiente. Se formó un precipitado. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado (1x) y salmuera (1x), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (3 x 10 cm, 20 % de acetato de etilo/CH₂Cl₂) para obtener el material del título (0,233 g, 51 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,27 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,73 - 3,76 (m, 2H), 3,57 - 3,60 (m, 2H), 3,39 (s, 3H).

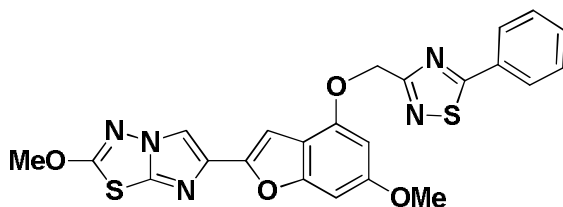
Ejemplo 6. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-((2-metoxietoxi)metil)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



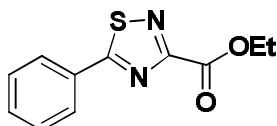
Una suspensión de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,10 g, 0,315 mmol) y 4-(bromometil)-2-((2-metoxietoxi)metil)tiazol (Ejemplo 6E, 0,10 g, 0,376 mmol) en DMF (5 ml) se purgó al vacío y con nitrógeno durante 10 minutos. Después, la mezcla se trató con carbonato de potasio (0,10 g, 0,724 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción se diluyó después con diclorometano, se lavó con agua (1x) y salmuera (1x), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (2,5 x 10 cm, 50 % de acetato de etilo/CH₂Cl₂) para obtener el material del título que se cristalizó en acetato de etilo y produjo el material del título deseado (0,055 g, 35 %) junto con material no cristalizado (9 mg, 6 %). LC (Método F): 2,476 min. HRMS (ESI) calc. para C₂₂H₂₃N₄O₆S₂ [M+H]⁺ m/z 503,1054, encontrado 503,1066. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,82 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,68 (a s, 1H), 6,39 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,74 - 3,77 (m, 2H), 3,58 - 3,61 (m, 2H), 3,39 (s, 3H).

Ejemplo 7

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

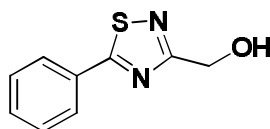


7A. 5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-carboxilato de etilo



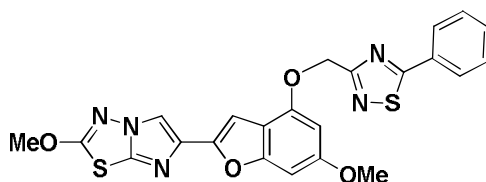
Una mezcla de 2-oxo-1,3,4-oxatiazol-5-carboxilato de etilo (publicación estadounidense n.º 2005/0096362) (1,5 g, 8,56 mmol) y benzonitrilo (4,37 ml, 42,8 mmol) en 1,2-diclorobenceno (15,42 ml, 137 mmol) se calentó a 160 °C durante 4 días. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó calentando la reacción a 75 °C en máximo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (100 % de CH₂Cl₂ a 3 % de EtOAc en CH₂Cl₂) para obtener el material del título (0,064 g, 3 %). LC (Método B): 2,021 min. HRMS (ESI) calc. para C₁₁H₁₁N₂O₂S [M+H]⁺ m/z 235,0541, encontrado 235. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8,01 - 8,09 (m, 1H), 7,49 - 7,59 (m, 2H), 4,56 (q, J=7,17 Hz, 1H), 1,50 (t, J=7,24 Hz, 1H).

10 7B. (5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-il)metanol



15 A una solución de 5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 7A, 230 mg, 0,982 mmol) en etanol anhidro (3 ml, 51,4 mmol) se le agregó NaBH₄ (149 mg, 3,93 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 30 min, después se agregó HCl 1 N (1 ml) y se evaporó el etanol. Se agregó diclorometano a la reacción seguido de salmuera y esta se extrajo con diclorometano (3x). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 % de CH₂Cl₂ hasta 10 % de EtOAc/CH₂Cl₂) para obtener el material del título (25 mg, 13 %). LC (Método B): 1,858 min. LCMS (APCI) calc. para C₉H₉N₂OS [M+H]⁺ m/z 193,04, encontrado 193,0. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,89 - 8,03 (m, 2H), 7,46 - 7,62 (m, 3H), 4,99 (d, J=5,87 Hz, 2H), 2,81 (t, J=6,06 Hz, 1H)

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

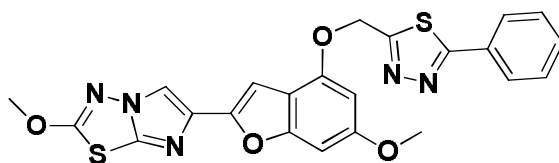


25 Se colocaron 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 8,25 mg, 0,026 mmol) y (5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-il)metanol (Ejemplo 7B, 5 mg, 0,025 mmol) en un matraz que se purgó con N₂. Se agregó THF seco (4 ml) y a esta suspensión resultante se le agregó tri-n-butilfosfina (0,017 ml, 0,065 mmol) y se le agregó gota a gota una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (16,57 mg, 0,065 mmol) en THF seco (2,5 ml) mediante una bomba de jeringa durante 2 h. La suspensión resultante se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente, en cuyo momento la LC mostró que no había material de partida restante. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 0,2 N, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (50 % de diclorometano/hexanos a 100 % de diclorometano a 1 % de EtOAc/CH₂Cl₂ a 7 % de EtOAc/CH₂Cl₂) y se liofilizó en MeCN/agua para obtener el material del título (6,2 mg, 49 %). LC (Método B): 2,615 min. HRMS (ESI) calc. para C₂₃H₁₈N₅O₄S₂ [M+H]⁺ m/z 492,0795, encontrado 492,0828. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8,00 (dd, J=8,02, 1,37 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 6,71 - 6,75 (m, 1H), 6,51 (d, J=1,57 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

40

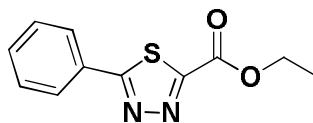
Ejemplo 8

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



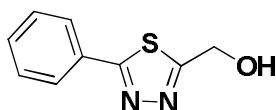
45

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



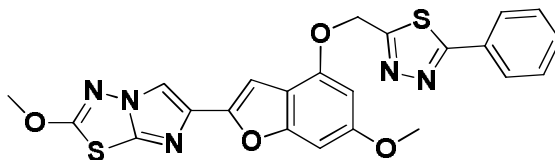
5 A una solución de 2-(2-benzoihidrazinil)-2-oxoacetato de etilo (1 g, 4,23 mmol) en THF seco (5 ml, 61,0 mmol) se le agregó el reactivo de Lawesson (1,079 g, 2,67 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h sin ninguna reacción. La mezcla se calentó después a 50 °C y después se calentó a reflujo. Se agregó más reactivo de Lawesson (1,079 g, 2,67 mmol) y tras 16 h a reflujo, la reacción se había completado a la mitad. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (50 % de CH₂Cl₂/hexanos hasta 100 % de CH₂Cl₂) para obtener el material del título (0,35 g, 35 %). LC (Método B): 2,063 min, LCMS (APCI) calc. para C₁₁H₁₁N₂O₂S [M+H]⁺ m/z 235,05, encontrado 235,0. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 1,49 (t, J=1,00 Hz, 3H), 4,55 (q, J=1,00 Hz, 2H), 7,45 - 7,65 (m, 3H), 8,02 - 8,07 (m, 2H).

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



15 A una solución de 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (350 mg, 1,494 mmol) en metanol anhidro (5 ml, 124 mmol), se le agregó NaBH₄ (226 mg, 5,98 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó AcOH (2 ml) y la reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc, salmuera y agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración y evaporación, el residuo se trituró con etiléter para obtener el material del título como un primer cultivo (150 mg, 52 %). LC (Método B): 2,022 min, LCMS (APCI) calc. para C₉H₉N₂OS [M+H]⁺ m/z 193,04, encontrado 193,2. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,92 - 8,03 (m, 2H), 7,44 - 7,59 (m, 3H), 5,14 (a. d, J=3,90 Hz, 2H), 2,63 (a. s., 1H).

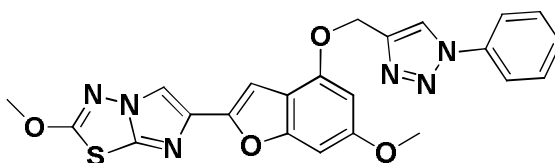
25 Ejemplo 8. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



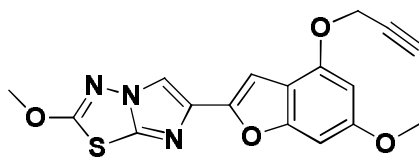
30 En un matraz de fondo redondo de 200 ml, se agregó benceno a 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 8B, 80 mg, 0,252 mmol) y 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 58,2 mg, 0,303 mmol) y la mezcla se sometió a ultrasonido durante 30 segundos y se concentró al vacío para retirar los rastros de agua en el material de partida. Se agregó trifetilfosfina (99 mg, 0,378 mmol) y la mezcla se secó a alto vacío durante 10 min. Se agregó THF (40 ml) y la mezcla se sometió a ultrasonido / se calentó durante 5 min. Se agregó gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (68,6 µl, 0,353 mmol) en THF (4 ml) en aprox. 1 h y la LC/MS indicó que la reacción no se había completado. Se agregó de nuevo azodicarboxilato de diisopropilo (2 gotas) y la mezcla se diluyó en CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (1x) y salmuera (1x), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (100 % de CH₂Cl₂ hasta 15 % de EtOAc/CH₂Cl₂) para obtener un residuo que se trituró con MeCN y produjo el material del título (36 mg, 29 %). LC (Método A): 2,901 min. HRMS (ESI) calc. para C₂₃H₁₇N₅O₄S₂ [M+H]⁺ m/z 492,0722, encontrado 492,0806. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,96 - 8,02 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,45 - 7,55 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 6,73 - 6,78 (m, 1H), 6,48 (d, J=1,57 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

Ejemplo 9

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

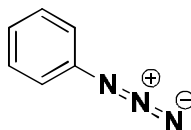


9A. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



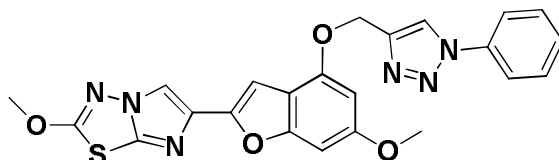
Una solución de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 205 mg, 0,646 mmol) en THF (10 ml) se trató, a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno, con alcohol de propargilo (0,096 ml, 1,615 mmol), tri-n-butilfosfina (0,398 ml, 1,615 mmol) y gota a gota durante un período de 25 min con una solución de 1,1'-(azodicarbonilo)dipiperidina (408 mg, 1,615 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se sometió a ultrasonido en un baño durante 30 min y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min más. La mezcla se disolvió después en diclorometano (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, y se secó (MgSO₄). La evaporación del disolvente produjo un sólido que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ISCO para obtener el material del título (180 mg, 0,507 mmol, 78 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,38 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,86 (dd, J=1,8, 1,0 Hz, 1H), 6,53 (d, J=1,6 Hz, 1H), 4,94 (d, J=2,7 Hz, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,77-3,84 (m, 3H), 3,60-3,66 (m, 1H).

15 9B. Azidobenceno



Una solución de anilina (500 mg, 5,37 mmol) en acetonitrilo (10 ml, 191 mmol) se enfrió en un baño de hielo y se trató con nitrito de *tert*-butilo (680 mg, 6,59 mmol) y gota a gota con TMS-N₃ (0,713 ml, 5,37 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente en N₂. El acetonitrilo se evaporó cuidadosamente (NB: el azidobenceno también es volátil) y el residuo (750 mg) se hizo pasar a través de una almohadilla de gel de sílice (20 g) y se eluyó con éter de petróleo (35-55 °C). La evaporación del disolvente produjo el material del título en forma de un aceite (500 mg, 4,20 mmol, 78 % de rendimiento) que aún contenía rastros del disolvente, como lo indica la RMN ¹H. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,32-7,41 (m, 2H), 7,12-7,19 (m, 1H), 7,01-7,09 (m, 2H).

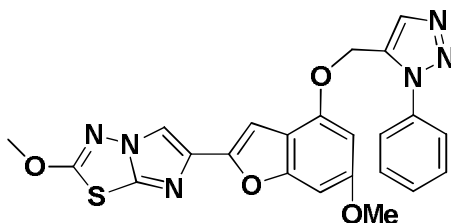
Ejemplo 9. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



Una solución de 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (Ejemplo 9A, 20 mg, 0,056 mmol) y azidobenceno (Ejemplo 9B, 19 mg, 0,159 mmol) en DMF (4 ml, 51,7 mmol) se trató, a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno, con (R)-2-((S)-1,2-dihidroxi-etil)-4-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-olato de sodio (8 mg, 0,040 mmol) y sulfato de cobre (II) pentahidrato (5 mg, 0,020 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas (reacción seguida de HPLC) y después se diluyó con diclorometano (60 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera y se secó (MgSO₄). El disolvente se evaporó y el residuo sólido se trituró con acetonitrilo (2 x 1 ml) y se liofilizó para obtener el material del título (13 mg, 0,027 mmol, 49 % de rendimiento). LC (Método A): 2,213 min. HRMS (ESI) calc. para C₂₃H₁₉N₆O₄S [M+H]⁺ m/z 475,1183, encontrado 475,1204. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 9,04 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,90-7,99 (m, 2H), 7,58-7,67 (m, 2H), 7,51 (tt, J=7,4, 1,2 Hz, 1H), 6,97-7,03 (m, 1H), 6,83-6,88 (m, 1H), 6,71 (d, J=1,6 Hz, 1H), 5,38 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

Ejemplo 10

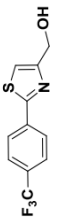
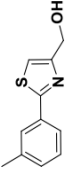
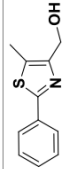
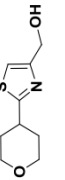
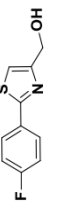
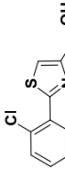
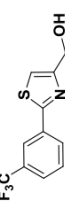
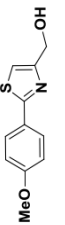
45 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

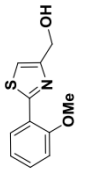
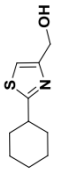
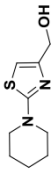
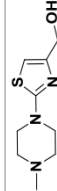
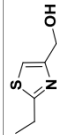
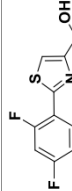
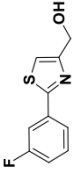
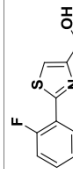


- 5 En un vial de 5 ml para microondas, se agregó 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (Ejemplo 9A, 27 mg, 0,076 mmol), azidobenceno (Ejemplo 9B, 30 mg, 0,252 mmol), DMF anhidro (2,5 ml, 32,3 mmol) y (Cp**RuCl*)₄ (12 mg) en atmósfera de nitrógeno. El vial se tapó y se calentó a 110 °C durante 20 min en el aparato de microondas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice ISCO, se concentró y se trituró dos veces con metanol (2 x 1 ml). Al sólido se le agregó acetonitrilo (2 ml) y agua (4 ml) y la mezcla se liofilizó durante el fin de semana para obtener el material del título (5 mg, 10,54 μmol, 14 % de rendimiento). LC (Método F): 2,480 min. HRMS (ESI) calc. para C₂₃H₁₉N₆O₄S [M+H]⁺ m/z
- 10 475,1183, encontrado 475,1234. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,35 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,66-7,73 (m, 2H), 7,53-7,63 (m, 3H), 6,84 (dd, *J*=2,0, 0,8 Hz, 1H), 6,75 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

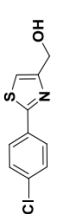
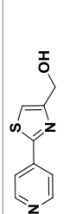
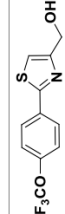
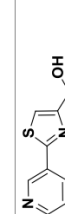

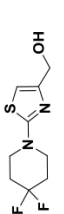
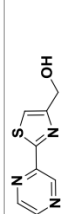

Preparación de alcoholes

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

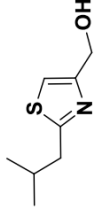
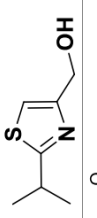
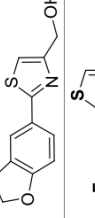
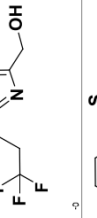
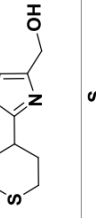
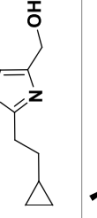
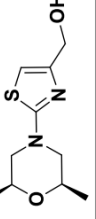
Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	Calc. [M+H] ⁺ -H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ -H ₂ O m/z	Tiempo de retención HPLC (Min)/ Método	RMN
	C ₁₁ H ₈ F ₃ NOS	260,04	242,04	260,00	242,00	1,943 / A	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 2H) 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H) 7,28 (s, 1H) 4,87 (d, J = 5,5 Hz, 2H) 2,31 (t, J = 5,5 Hz, 1H)
	C ₁₁ H ₁₁ NOS	206,0634	189,06	206,1	188,1	1,842 / A	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 7,78 (s, 1H) 7,70 - 7,75 (m, 1H) 7,30 - 7,36 (m, 1H) 7,23 - 7,27 (m, 1H) 7,16 - 7,19 (m, 1H) 4,84 (d, J = 5,5 Hz, 2H) 2,53 (t, J = 6,1 Hz, 1H) 2,42 (s, 3H)
	C ₁₁ H ₁₁ NOS	206,0634		206,0674		1,616 / C	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2,07 (t, J=5,1 Hz, 1H) 2,46 (s, 3H) 4,83 (d, J=5,1 Hz, 2H) 7,34 - 7,51 (m, 3H) 7,80 - 8,01 (m, 2H)
	C ₉ H ₁₃ NO ₂ S	200,074		200,077		1,139 / C	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,75 - 1,99 (m, 2H) 1,99 - 2,15 (m, 2H) 2,27 - 2,45 (m, 1H) 3,11 - 3,34 (m, 1H) 3,55 (td, J=11,74, 1,96 Hz, 2H) 4,08 (ddd, J=11,74, 4,11, 1,37 Hz, 2H) 4,76 (d, J=5,87 Hz, 2H) 7,09 (d, J=0,78 Hz, 1H)
	C ₁₀ H ₈ FNOS	210,04	192,03	210		1,607 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,88 - 7,97 (m, 2H), 7,71 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,10 - 7,18 (m, 2H), 4,91 (dd, J = 6,1, 1,0 Hz, 2H), 1,92 (t, J = 6,1 Hz, 1H)
	C ₁₀ H ₈ ClNOS					1,819 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,15 - 8,2 (m, 1H), 7,45 - 7,5 (m, 1H), 7,3 - 7,41 (m, 3H), 4,85 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,33 (t, J = 5,9 Hz, 1H)
	C ₁₁ H ₈ F ₃ NOS	260,0351		260,0362		1,987 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54 (a t, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 2,58 (a s, 1H)
	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂ S	222,0583		222,0591		1,712 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,79 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,31 (t, J = 6,1 Hz, 1H)

(continuación)									
Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	Calc. [M+H] ⁺ -H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ -H ₂ O m/z	Tiempo de retención HPLC (Min)/ Método	RMN		
	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂ S	222,0583		222,0598		1,659 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,36 (dd, J = 8,8, 1,45 Hz, 1H), 7,35 - 7,40 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,06 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,34 (t, J = 5,9 Hz, 1H).		
	C ₁₀ H ₁₅ NOS	198,0947		198,0956		1,829 / F	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,01 (s, 1H), 4,72 (a s, 2H), 2,91 - 3,0 (m, 1H), 2,56 (a s, 1H), 2,08 - 2,13 (m, 2H), 1,72 - 1,85 (m, 2H), 1,7 - 1,72 (m, 1H), 1,14 - 1,54 (m, 5H).		
	C ₉ H ₁₄ N ₂ OS					1,188 / F	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 6,34 (s, 1H), 4,51 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,41 - 3,44 (m, 4H), 2,17 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 1,59 - 1,68 (m, 6H).		
	C ₉ H ₁₅ N ₃ OS	214,1009		214,1012		0,534 / F	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 6,40 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,48 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,50 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,75 (a s, 1H).		
	C ₈ H ₈ NOS	144,0478		144,0502		0,803 / C	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,39 (t, J=7,63 Hz, 3H) 2,90 - 3,15 (m, 3H) 4,74 (d, J=5,87 Hz, 2H) 7,04 (s, 1H)		
	C ₁₀ H ₇ F ₂ NOS	228,03	210,02	228	210		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,29 (td, J = 8,7, 6,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,33 (m, 1H), 6,92 - 7,05 (m, 2H), 4,86 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,32 (t, J = 6,1 Hz, 1H)		
	C ₁₀ H ₈ FNOS	210,04	192,03	210	192	1,738 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,65 - 7,74 (m, 2H), 7,41 (td, J = 7,9, 5,7 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,42 (t, J = 5,9 Hz, 1H)		
	C ₁₀ H ₈ FNOS	210,04	192,03	210	192	1,741 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,21 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,31 - 7,40 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,11 - 7,24 (m, 2H), 4,82 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 6,1 Hz, 1H)		

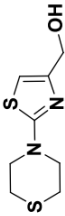
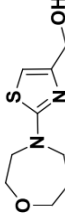
(continuación)

Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	Calc. [M+H] ⁺ -H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ -H ₂ O m/z	Tiempo de retención HPLC (Min)/ Método	RMN
	C ₁₀ H ₈ ClNOS	226,01	208,00	226	208	1,902 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,87 - 7,91 (m, 2H), 7,39 - 7,45 (m, 2H), 7,21 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,31 (t, J = 5,7 Hz, 1H)
	C ₉ H ₈ N ₂ OS	193,04	175,03	193	175	1,248 / B	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,71 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 4,88 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 2,45 (a. s., 1H)
	C ₁₁ H ₈ F ₃ NO ₂ S	276,03	258,02	276	258	2,020 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,98 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 4,84 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,47 (t, J = 5,5 Hz, 1H)
	C ₉ H ₈ N ₂ OS	193,04	175,03	193	175	1,152 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 4,9, 1,4 Hz, 1H), 8,28 (dt, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 5,44 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 5,9 Hz, 2H)
	C ₈ H ₁₂ F ₂ N ₂ O ₂ S	235,07	217,06	235	217	1,293 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 6,46 (s, 1H), 4,55 (a. s., 2H), 3,66 (dd, J = 6,0 Hz, 4H), 2,17 (a. s., 1H), 2,02 - 2,15 (m, 4H)
	C ₈ H ₇ N ₃ OS	194,04	176,03	194	176	1,577 / B	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9,43 (a. d, J=1,60 Hz, 1H), 8,62 (d, J=2,74 Hz, 1H), 8,56 - 8,60 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,89 (d, J=5,87 Hz, 2H), 2,24 (t, J=6,06 Hz, 1H)
	C ₄ H ₄ BrNOS	193,93	175,92	176	176	1,101 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,18 (d, J=0,78 Hz, 1H), 4,76 (d, J=1,00 Hz, 2H), 2,28 - 2,71 (m, 1H)
	C ₈ H ₈ N ₂ O ₂ S	197,04	179,03	197	179	1,689 / B	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,32 (s, 1H), 6,57 (a. d, J=0,80 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 2,52 (d, J=0,78 Hz, 3H)

(continuación)

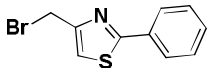
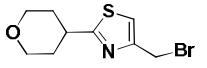
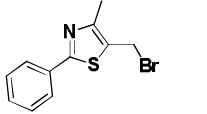
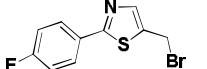
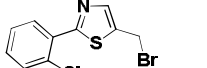
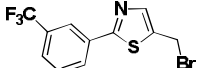
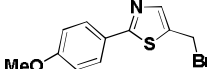
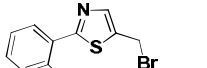
Estructura	Fórmula	Calc. $[M+H]^+$ m/z	Calc. $[M+H]^+-H_2O$ m/z	LCMS $[M+H]^+$ m/z	LCMS $[M+H]^+-H_2O$ m/z	Tiempo retención HPLC (Min)/ Método	de de	RMN
	$C_8H_{13}NOS$	172,0791		172,0788		1,528 / A		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 7,05 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 2,87 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,39 (a. s., 1H), 2,01 - 2,19 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 6H)
	$C_{17}H_{11}NOS$	158,0634		158,0634		1,169 / A		RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,04 (s, 1H), 4,75 (a. s., 2H), 3,25 - 3,39 (m, 1H), 2,44 (a. s., 1H), 1 (d, J = 6,6 Hz, 6H)
	$C_{11}H_9NO_3S$	236,0376		236,0386		1,900 / A		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 7,41 - 7,46 (m, 2H), 7,38 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,34 (a. s., 1H), 4,59 (a. s., 2H)
	$C_7H_8F_3NOS$	212,0351		212,035		1,484 / A		RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,15 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,28 - 3,36 (m, 2H), 3,1 (a. s., 1H), 2,65 - 2,79 (m, 2H)
	$C_9H_{13}NOS_2$	216,0511		216,0516		1,705 / A		RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,14 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,27 (a. s., 1H), 3,12 - 3,18 (m, 1H), 2,80 - 2,90 (m, 2H), 2,70 - 2,78 (m, 2H), 2,42 - 2,52 (m, 2H), 1,90 - 2,04 (m, 2H)
	$C_8H_{13}NOS$	184,0791		184,0787		1,544 / A		RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,04 (s, 1H), 4,74 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 1,63 - 1,74 (m, 2H), 0,71 - 0,84 (m, 1H), 0,40 - 0,53 (m, 2H), 0,05 - 0,12 (m, 2H)
	$C_{10}H_{16}N_2O_2S$	229,1005		229,1015		2,013 / B		RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 6,44 (s, 1H), 4,56 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,69 - 3,81 (m, 4H), 2,73 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 2,14 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 5,9 Hz, 6H)

(continuación)

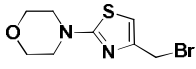
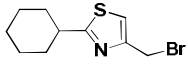
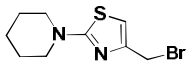
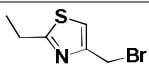
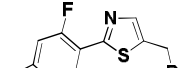
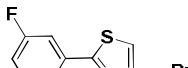
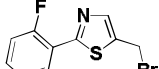
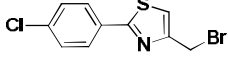
Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	Calc. [M+H] ⁺ -H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ -H ₂ O m/z	Tiempo de retención HPLC (Min)/ Método	de de	RMN
	C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₂ S ₂	217,0464		217,0467		1,13 / A		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 6,42 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,78 - 3,90 (m, 4H), 2,67 - 2,76 (m, 4H), 2,05 - 2,18 (m, 1H)
	C ₉ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	215,0849		215,0845		0,93 / A		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 6,35 (s, 1H), 4,54 (a s, 2H), 3,83 - 3,89 (m, 2H), 3,76 - 3,81 (m, 4H), 3,68 - 3,76 (m, 2H), 2,47 (a. s., 1H), 2,02 - 2,10 (m, 2H).

Preparación de bromuros

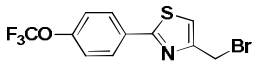
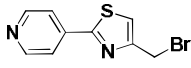
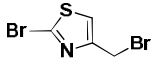
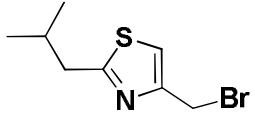
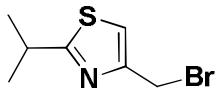
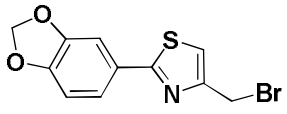
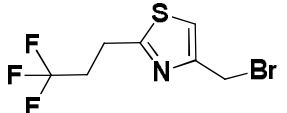
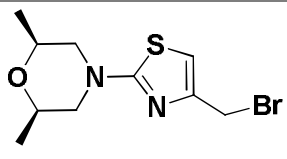
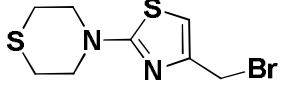
Los siguientes bromuros se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4.

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

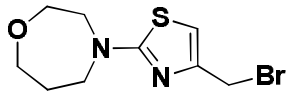
(continuación)

Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo retención HPLC (Min)/ Método	RMN
	C ₈ H ₁₁ BrN ₂ OS	262,9848	262,9864	1,625 / F	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 6,52 (s, 1H) 4,32 (s, 2H), 3,74 (t, J = 5,05 Hz, 4H), 3,40 (t, J = 5,05 Hz, 4H).
	C ₁₀ H ₁₄ BrNS	260,0103	260,0127	2,184 / F	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,13 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 2,94 - 3,03 (m, 1H), 2,10 - 2,14 (m, 2H), 1,80 - 1,86 (m, 2H), 1,69 - 1,75 (m, 1H), 1,2 - 1,54 (m, 5H).
	C ₉ H ₁₃ BrN ₂ S	261,0056	261,0067	1,604 / F	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 6,49 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,42 - 3,45 (m, 4H), 1,59 - 1,69 (m, 6H).
	C ₆ H ₈ BrNS	205,96 207,96	206 208	1,748 / F	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,17 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,04 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,28 - 1,49 (m, 3H)
	C ₁₀ H ₆ BrF ₂ NS	289,94 291,94	290 292	2,134 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,33 (td, J = 8,7, 6,5 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,91 - 7,05 (m, 2H), 4,66 (d, J = 0,8 Hz, 2H)
	C ₁₀ H ₇ BrFNS	271,95 273,95	272 274	1,986 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,67 - 7,75 (m, 2H), 7,38 - 7,46 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,11 - 7,18 (m, 1H), 4,64 (s, 2H)
	C ₁₀ H ₇ BrFNS	271,95 273,95	272 274	2,082 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,28 - 8,36 (m, 1H), 7,38 - 7,47 (m, 2H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 11,3, 8,2 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H)
	C ₁₀ H ₇ BrClNS	287,92 289,92	288 290	2,223 / F	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 4,63 (s, 2H)

(continuación)

Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo retención HPLC (Min)/ Método	RMN
	C ₁₁ H ₇ BrF ₃ NOS	337,95 339,94	338 340	2,251 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,00 (dd, J = 9,0, 1,0 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 9,0, 1,0 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H)
	C ₉ H ₇ BrN ₂ S	254,96 256,96	255 257	1,828 / B	
	C ₄ H ₃ Br ₂ NS	255,84 257,84	256 258	1,813 / B	
	C ₈ H ₁₂ BrNS	233,9947	233,996	2,022 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,17 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 2,88 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,05 - 2,16 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H)
	C ₇ H ₁₀ BrNS	219,979	219,9792	1,89 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,17 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,28 - 3,38 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,7 Hz, 6H)
	C ₁₁ H ₈ BrNO ₂ S	297,9532	297,9545	2,185 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,43 - 7,53 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,64 (s, 2H).
	C ₇ H ₇ BrF ₃ NS	273,9507	273,9511	1,918 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,21 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,21 - 3,30 (m, 2H), 2,59 - 2,77 (m, 2H)
	C ₁₀ H ₁₅ BrN ₂ OS	291,0161	291,018	1,911 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 6,58 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,70 - 3,81 (m, 4H), 2,74 (dd, J = 12,9, 11,0 Hz, 2H), 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 6H)
	C ₈ H ₁₁ BrN ₂ S ₂	278,962	278,9636	1,912 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 6,57 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,79 - 3,90 (m, 4H), 2,67 - 2,79 (m, 4H).

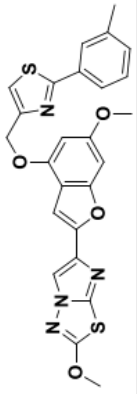
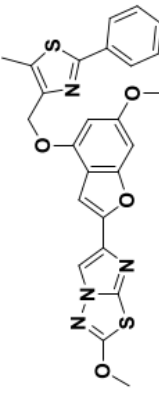
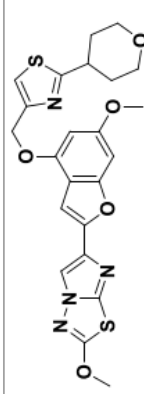
(continuación)

Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/ Método	RMN
	C ₉ H ₁₃ BrN ₂ OS	277,0005	277,0017	1,437 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 6,53 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,87 - 3,94 (m, 2H), 3,84 - 3,87 (m, 2H), 3,75 - 3,83 (m, 4H), 2,03 - 2,10 (m, 2H).

Ejemplos 11 a 35

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

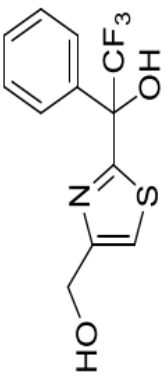
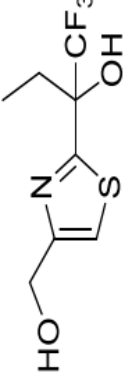
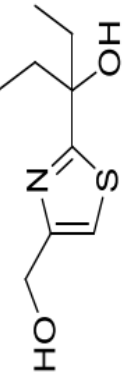
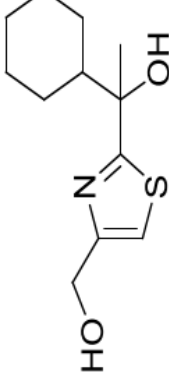
5

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

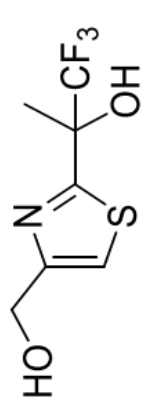
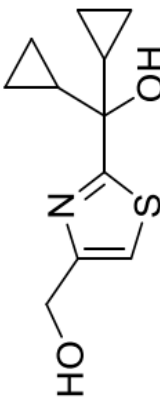
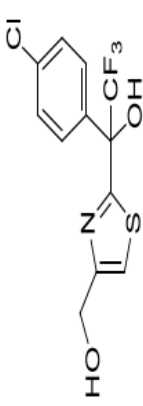
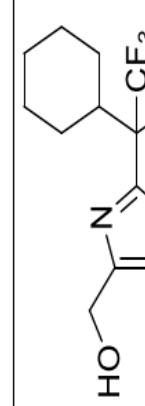
(continuación)

Ej.	Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	Tiempo retención HPLC (Min)/ Método	de de	LCMS [M+H] ⁺ m/z	RMN
15		C ₂₄ H ₁₇ FN ₄ O ₄ S ₂	509,0748	2,637 / B		509,0769	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,9 - 7,97 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,13 - 7,15 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,70 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).
16		C ₂₄ H ₁₇ ClN ₄ O ₄ S ₂	525,0453	2,502 / A		525,0458	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,2 - 8,25 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 - 7,50 (m, 1H), 7,31 - 7,39 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,70 (a d, 1H), 6,46 (d, J = 1,88 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).
17		C ₂₅ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₄ S ₂	559,0716	2,534 / A		559,0752	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,23 (a s, 1H), 8,12 (a d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,67 (a d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,57 (a t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,70 (a d, 1H), 6,46 (d, J = 1,54 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).
18		C ₂₅ H ₂₀ N ₄ O ₆ S ₂	521,0948	2,451 / A		521,0977 RMIN	¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,86 - 7,90 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,93 - 6,96 (m, 2H), 6,69 (a d, 1H), 6,45 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

(continuación)						
Ej.	Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención HPLC (Min)/ Método	LCMS [M+H] ⁺ m/z	RMN
19		C ₂₅ H ₂₀ N ₄ O ₅ S ₂	521,0948	2,460 / A	521,0984	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,33 (dd, J = 7,84, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 - 7,34 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,95 - 7,04 (m, 2H), 6,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).
20		C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₄ S ₂	497,1312	2,631 / F	497,1350	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,82 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,68 (a d, 1H), 6,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,95 - 3,03 (m, 1H), 2,13 - 2,16 (m, 2H), 1,82 - 1,87 (m, 2H), 1,7 - 1,75 (m, 1H), 1,12 - 1,58 (m, 5H).
21		C ₂₃ H ₂₃ N ₅ O ₄ S ₂	498,1264	2,409 / F	498,1329	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,82 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,68 (a s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,41 (a s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,43 - 3,46 (m, 4H), 1,60 - 1,68 (m, 6H).
22		C ₂₃ H ₂₄ N ₆ O ₄ S ₂	513,1373	2,208 / F	513,1391	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,70 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,43 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,53 (t, J = 1,0 Hz, 4H), 2,54 (t, J = 1,0 Hz, 4H), 2,36 (s, 3H).
23		C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₄ S ₂	443,0842	2,491 / F	443,0796	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,71 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,07 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

(continuación)						
Ej.	Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	Tiempo retención HPLC (Min)/ Método	LCMS [M+H] ⁺ m/z	RMN
24		C ₂₄ H ₁₆ F ₂ N ₄ O ₄ S ₂	527,0654	2,490 / A	527,0661	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,33 (td, J = 8,6, 6,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,93 - 7,06 (m, 2H), 6,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H)
25		C ₂₄ H ₁₇ FN ₄ O ₄ S ₂	509,0748	2,475 / A	509,0757	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,86 (s, 1H), 7,68 - 7,77 (m, 2H), 7,39 - 7,47 (m, 2H), 7,10 - 7,18 (m, 2H), 6,70 - 6,75 (m, 1H), 6,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H)
26		C ₂₄ H ₁₇ FN ₄ O ₄ S ₂	509,0748	2,477 / A		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,28 - 8,36 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,38 - 7,46 (m, 1H), 7,28 - 7,31 (m, 1H), 7,18 - 7,25 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,73 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H)
27		C ₂₄ H ₁₇ ClN ₄ O ₄ S ₂		2,668 / F		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,28 - 8,36 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,38 - 7,46 (m, 1H), 7,28 - 7,31 (m, 1H), 7,18 - 7,25 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,73 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H)

(continuación)

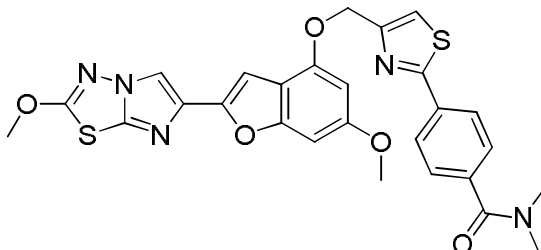
Ej.	Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	Tiempo retención HPLC (Min)/ Método	L.CMS [M+H] ⁺ m/z	RMIN
28		C ₂₃ H ₁₇ N ₅ O ₄ S ₂	492,0795	2,219 / A	492,0822	RMIN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,68 - 8,73 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,79 - 7,83 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,07 - 7,11 (m, 1H), 6,71 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,38 - 5,41 (m, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,83 (s, 3H)
29		C ₂₅ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₅ S ₂	575,0665	2,549 / A	575,0691	RMIN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,01 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,40 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,70 - 6,75 (m, 1H), 6,45 - 6,50 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H)
30		C ₂₃ H ₁₇ N ₅ O ₄ S ₂	492,0795	2,344 / A	492,0815	RMIN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,68 (dd, J = 5,1, 1,6 Hz, 1H), 8,24 - 8,31 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,71 - 6,76 (m, 1H), 6,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H)
31		C ₂₃ H ₂₁ F ₂ N ₅ O ₄ S ₂	534,1076	2,428 / A	534,1097	RMIN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,44 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,63 - 3,73 (m, 4H), 2,03 - 2,20 (m, 4H)

(continuación)						
Ej.	Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención HPLC (Min)/ Método	LCMS [M+H] ⁺ m/z	RMN
32		C ₂₂ H ₁₈ N ₆ O ₄ S ₂	493,0747	2,371 / A	493,0750	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 3,86 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 6,45 - 6,52 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,06 - 7,19 (m, 1H), 7,08 - 7,15 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,82 - 7,90 (m, 1H), 8,53 - 8,67 (m, 2H), 9,46 (s, 1H)
33		C ₂₂ H ₁₇ N ₆ O ₅ S ₂	496,0744	2,330 / A	496,0757	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2,53 (d, J=1,17 Hz, 3H), 3,85 (s, 3 H), 4,22 (s, 3H), 5,40 (d, J=0,78 Hz, 2H), 6,45 (d, J=1,96 Hz, 1H), 6,56 - 6,63 (m, 1H), 6,73 (dd, J=1,96, 0,78 Hz, 1H), 7,07 - 7,14 (m, 1H), 7,49 (t, J=0,98 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H)
34		C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₄ S ₂	415,0529	2,193 / A	415,0546	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 3,85 (s, 3H), 4,22 (s, 3H), 5,38 - 5,43 (m, 2H), 6,45 (d, J=1,96 Hz, 1H), 6,70 - 6,74 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,40 - 7,49 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,85 (d, J=1,96 Hz, 1H)
35		C ₁₈ H ₁₃ BrN ₄ O ₄ S ₂	494,9614	2,333 / A	494,9620	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 3,85 (s, 3H), 4,19 - 4,25 (m, 3H), 5,30 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 1H), 7,86 (s, 1H)

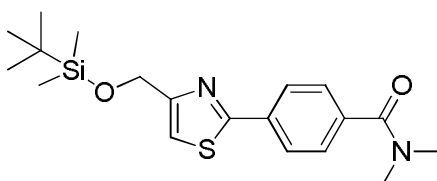
Ejemplo 36

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

5



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



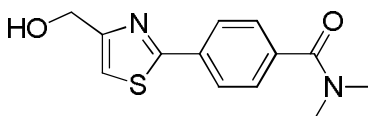
10

En un matraz de vidrio a presión de 350 ml, una mezcla de 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-metil)tiazol (Ejemplo 37B, 3,00 g, 9,73 mmol), ácido 4-(dimetilcarbamoil)fenil)-borónico (2,82 g, 14,61 mmol) en tolueno (90 ml) y EtOH (30 ml) se trató con Na₂CO₃ 2 M (6,0 ml, 12,0 mmol) y la mezcla heterogénea resultante se purgó con nitrógeno durante 10 min. A esta mezcla se le agregó Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,50 g, 0,61 mmol) y el vial sellado se calentó a 95 °C durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se repartió después entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El jarabe de color amarillo claro obtenido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (elución con 0-20 % de acetato de etilo-diclorometano) para obtener 3,24 g (88 %) del material del título en forma de un jarabe transparente. LC (Método A): 2,401 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7,97 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,48 - 7,54 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,00 (a. s., 3H), 2,93 (a. s., 3H), 0,91 (s, 9H), 0,11 (s, 6H).

15

20

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



25

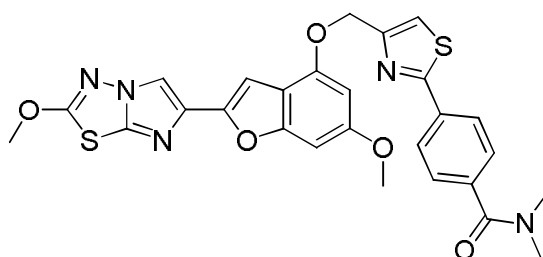
Una solución de 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida (3,24 g, 8,6 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se trató con trihidrofluoruro de trietilamina (7,0 ml, 43,0 mmol) y la solución transparente resultante se agitó a 23 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 250 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (elución con 50-100 % de acetato de etilo-diclorometano) para obtener 1,98 g (88 %) del material del título en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 1,762 min. HRMS (ESI) Anal. calc. para C₁₃H₁₅N₂O₂S [M+H]⁺ m/z 263,0849; encontrado 263,0865. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,13 (a. s., 3H), 3,00 (a. s., 3H), 2,66 (a. s., 1H).

30

35

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

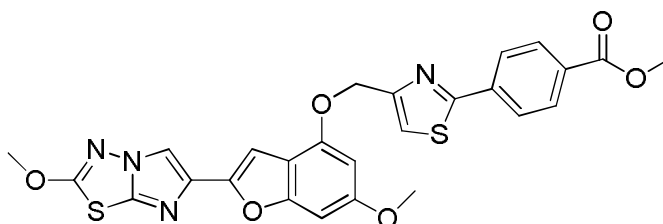
40



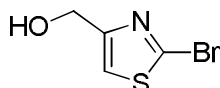
Una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 1,00 g, 3,15 mmol) y 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida (Ejemplo 36B, 0,950 g, 3,62 mmol) en tetrahidrofurano seco (80 ml) se trató a 22 °C y en atmósfera de nitrógeno con tri-n-butilfosfina (2,0 ml, 8,11 mmol), añadida en una porción, seguido de una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (2,00 g, 7,93 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), añadida gota a gota durante 40 min. Después de 2 h más a 22 °C, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para obtener un residuo vítreo. La cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de elución de acetato de etilo en diclorometano) produjo 1,343 g (66 %) del material del título en forma de un sólido de color blanco, después de la trituración en acetonitrilo. LC (Método A): 2,597 min. HRMS (ESI) Anal. calc. para C₂₇H₂₄N₅O₅S₂ [M+H]⁺ m/z 562,1213; encontrado 562,1216. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (a s, 1H), 6,48 (a s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,15 (a s, 3H), 3,02 (a s, 3H).

Ejemplo 37

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

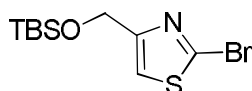


37A. (2-bromotiazol-4-il)metanol



Una solución de 2-bromotiazol-4-carboxilato de metilo (0,500 g, 2,25 mmol) en EtOH (10 ml) en un matraz de 50 ml en atmósfera de nitrógeno se enfrió a 0 °C y se trató con NaBH₄ (170 mg, 4,50 mmol) en porciones durante 5 min. Después de agitar durante 15 min a 0 °C, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla enfriada se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (15 ml) y la agitación continuó durante 20 min. Después se agregó acetato de etilo (50 ml) y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener el compuesto del título (0,212 g, 49 %) que se usó tal cual en la siguiente etapa. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,18 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 2,21 (a s, 1H).

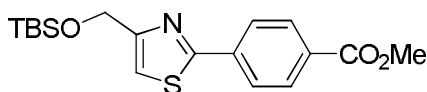
37B. 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol



A una solución enfriada en hielo de (2-bromotiazol-4-il)metanol (0,212 g, 1,09 mmol) en DMF (10 ml), se le agregó TBDMSCI (0,329 g, 2,19 mmol), seguido de imidazol (0,171 g, 2,51 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 10 min y se agitó durante 18 h en atmósfera de N₂. La reacción se inactivó mediante la adición de EtOH a 0 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 10 min antes de repartirla entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El residuo se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 12 g (0 a 5 % de EtOAc-DCM) para obtener el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (0,333 g, 99 %). LCMS (APCI): calc. para C₁₀H₁₉BrNOSSi [M+H]⁺ m/z 308,01, encontrado 308,0. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,14 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 1,6 Hz, 2H),

0,95 (s, 9H), 0,12 (s, 6H).

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



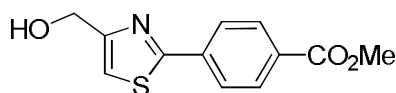
5

Una mezcla de 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (0,150 g, 0,487 mmol) y ácido (4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (0,119 g, 0,662 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se trató con fluoruro de potasio (0,085 g, 1,460 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (0,015 g, 0,049 mmol) y acetato de paladio (II) (5,5 mg, 0,024 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min y después se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de diclorometano en hexano) para obtener 0,050 g (28 %) del material del título. LC (Método B): 2,793 min. LCMS (APCI): calc. para C₁₈H₂₆NO₃SSi [M+H]⁺ m/z 364,14; encontrado 364,2. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ ppm: 8,11 (s, 4H), 7,51 (s, 1H), 4,92 (d, J = 1,17 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,16 (s, 6H).

10

15

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



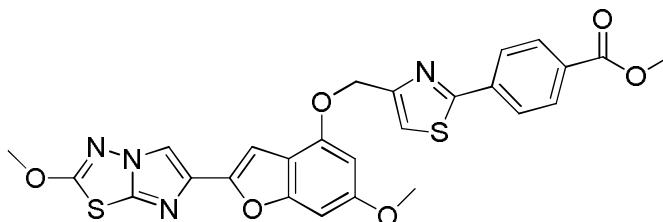
20

Una solución de 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)benzoato de metilo (0,050 g, 0,138 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató gota a gota con trihidrofluoruro de trietilamina (0,112 ml, 0,688 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió después entre diclorometano-bicarbonato de sodio acuoso saturado y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Esto produjo 0,030 g (88 %) del material del título como una espuma de color beis que se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método B): 2,049 min. LCMS (APCI): calc. para C₁₂H₁₂NO₃S [M+H]⁺ m/z 250,05; encontrado 250,2. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ ppm: 8,09 (s, 4H), 7,51 (s, 1H), 4,73-4,87 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,83 (a s, 1H).

25

30

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



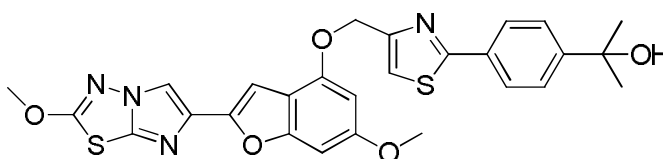
35

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento general descrito en el ejemplo 36 para obtener un sólido. LC (Método A): 2,488 min. HRMS (ESI) calc. para C₂₆H₂₁N₄O₆S₂ [M+H]⁺ m/z 549,0903; encontrado 549,0913. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 8,05-8,16 (m, 4H), 8,01 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,85 (a s, 1H), 6,65 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

40

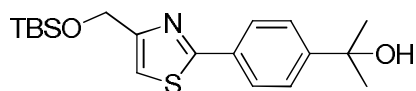
Ejemplo 38

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



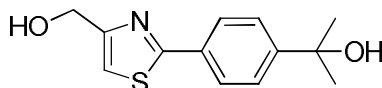
45

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



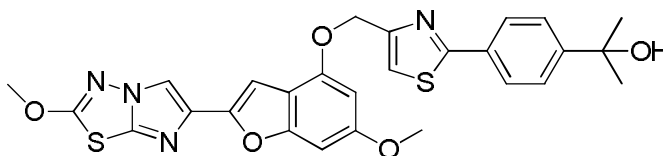
Una solución helada de 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)benzoato de metilo (Ejemplo 37C, 0,150 g, 0,413 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se trató con bromuro de metilmagnesio (1 M en butiléter, 1,65 ml, 1,65 mmol). Después el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de repartirla entre acetato de etilo y una solución acuosa de ácido cítrico. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener 0,100 g (67 %) del material del título, que se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método B): 2,773 min. LCMS (APCI): calc. para C₁₉H₃₀NO₂SSi [M+H]⁺ m/z 364,18; encontrado 364,2.

10 38B. 2-(4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)fenil)propan-2-ol



15 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de desprotección descrito en el ejemplo 37D. LC (Método A): 1,584 min. HRMS (ESI): calc. para C₁₃H₁₆NO₂S [M+H]⁺ m/z 250,0902; encontrado 250,0895. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,92 (m, J= 8,22 Hz, 2H), 7,57 (m, J= 8,22 Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 4,84 (d, J= 5,87 Hz, 2H), 2,20-2,29 (m, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,62 (s, 6H)

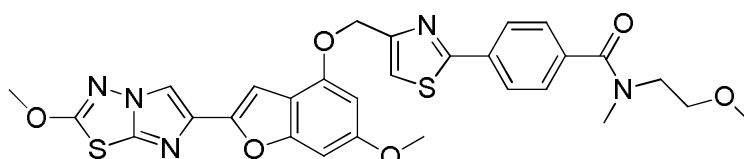
20 Ejemplo 38. 2-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)fenil)propan-2-ol



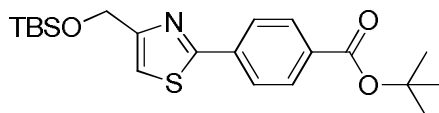
25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento de Mitsunobu descrito en el ejemplo 36. LC (Método A): 2,379 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₇H₂₅N₄O₅S₂ [M+H]⁺ m/z 549,1266; encontrado 549,1221. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,95 (m, J=8,4 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,59 (m, J= 8,4 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,45-6,52 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 1,77 (s, 1H), 1,63 (s, 6H).

30 Ejemplo 39

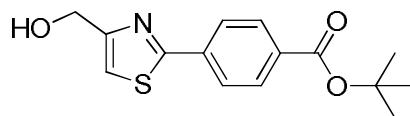
4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N-(2-metoxietil)-N-metilbenzamida



35 39A. 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)benzoato de *tert*-butilo



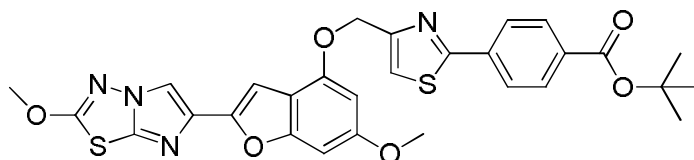
40 Una mezcla de 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (Ejemplo 37B, 1,542 g, 5,000 mmol) y ácido (4-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)borónico (1,388 g, 6,25 mmol) en toluen-*tert*-butanol (3:1, 60 ml) se purgó con una corriente de burbujas de N₂ durante 15 min en un matraz sellable. A esta mezcla se le agregó Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,204 g, 0,250 mmol) y Na₂CO₃ 2 M (3,13 ml, 6,25 mmol), el matraz se selló y la mezcla se agitó a 95 °C (temperatura del baño de aceite) durante 4 h. Se agregaron otros 0,25 equiv. de ácido borónico y Na₂CO₃ 2 M, junto con una pequeña cantidad del catalizador. La mezcla se calentó a 95 °C durante 2 h más antes de dejarla enfriar a temperatura ambiente y después se repartió entre EtOAc-agua. La fase orgánica se separó, se lavó (salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener una goma de color de color pardo oscuro. La cromatografía ultrarrápida (Isco/EtOAc al 0-10 %-hexano) de esta goma produjo el compuesto del título (1,065 g, 52,5 %) en forma de una goma incolora. Este material se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método B): 3,407 min. LCMS (APCI): calc. para C₂₁H₃₂NO₃SSi [M+H]⁺ m/z 406,19; encontrado 406,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,04 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,98 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,82 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

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

5

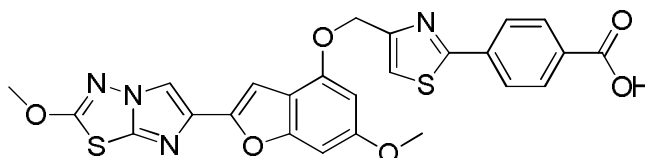
A una solución de 4-(4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)benzoato de *terc*-butilo (1,058 g, 2,61 mmol) en THF seco (25 ml) en atmósfera de N₂ se le agregó gota a gota trihidrofluoruro de trietilamina (1,274 ml, 7,82 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc-NaHCO₃ acuoso saturado y la fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener el compuesto del título (0,760 g, 100 %) en forma de una goma incolora que se cristalizó en reposo al vacío. Este material era esencialmente puro y se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método B): 2,239 min. LCMS (APCI): calc. para C₁₅H₁₈NO₃S [M+H]⁺ m/z 292,10; encontrado 292,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,18-7,92 (m, 4H), 7,27 (s, 1H), 4,86 (d, J= 5,87 Hz, 2H), 2,41-2,22 (m, 1H), 1,63 (s, 9H).

10

15 39C. 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)benzoato de *terc*-butilo.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento de Mitsunobu general descrito en el ejemplo 36. LC (Método A) 2,599 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₉H₂₇N₄O₆S₂ [M+H]⁺ m/z 591,1372; encontrado 591,1363. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,99-8,10 (m, 4H), 7,86 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,71-6,75 (m, 1H), 6,46-6,49 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 1,63 (s, 9H).

25 39D. Ácido 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)benzoico



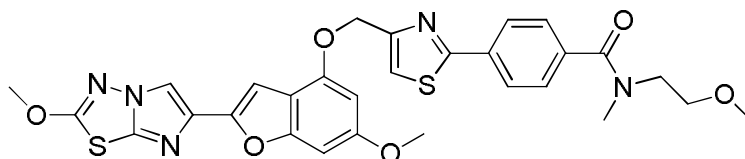
A una solución de 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)benzoato de *terc*-butilo (0,841 g, 1,424 mmol) en DCM (6 ml), se le agregó TFA (3 ml) y la solución de color amarillo claro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h antes de retirar los volátiles al vacío. El residuo se trituró con un volumen mínimo de DCM y el sólido resultante se filtró y después se liofilizó a partir de DMSO. Esto produjo el compuesto del título esencialmente puro (0,701 g, 92 %) en forma de un sólido que se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método A): 2,347 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₅H₁₉N₄O₆S₂ [M+H]⁺ m/z 535,0746; encontrado 535,0742. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13,18 (a s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,03-8,13 (m, 4H), 8,00 (s, 1H), 7,01-7,06 (m, 1H), 6,85 (d, J= 0,78 Hz, 1H), 6,65 (d, J= 1,96 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

30

35

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

40



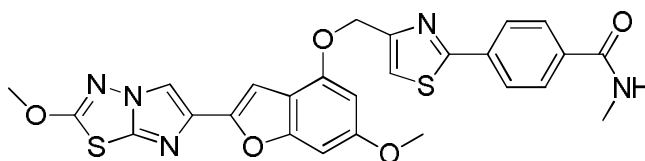
A una solución de ácido 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)benzoico (0,050 g, 0,094 mmol) en DMF (3 ml), se le agregó DIEA (0,082 ml, 0,468 mmol), seguido de 2-metoxi-N-metiletanamina (0,0092 g, 0,103 mmol) y, por último, HATU (0,039 g, 0,103 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de evaporarla a sequedad. El residuo se repartió entre DCM-agua y la fase orgánica se separó, se lavó (NaHCO₃ acuoso saturado), se secó (Na₂SO₄) y se adsorbió directamente sobre una precolumna de gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida (Isco, gradiente de elución 0-80 % de EtOAc-DCM),

45

seguida de liofilización del material obtenido a partir de MeCN-agua, produjo el compuesto del título (0,044 g, 78 %) en forma de un sólido. LC (Método A): 2,325 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{29}H_{28}N_5O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 606,1481; encontrado 606,1469. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,01 (m, $J=7,83$ Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,49-7,56 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,45 - 6,49 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,65-3,81 (m, 2H), 3,45-3,53 (m, 2H), 3,37-3,45 (m, 2H), 3,24-3,37 (m, 1H), 3,12-3,21 (m, 2H), 3,06-3,11 (m, 1H).

Ejemplo 40

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



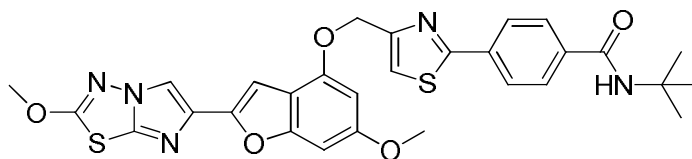
10

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

15

Ejemplo 41

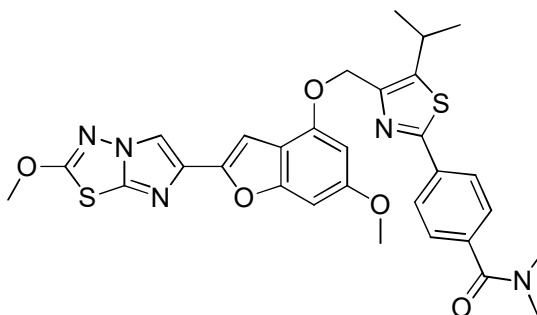
20 N-(*terc*-butil)-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)benzamida



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

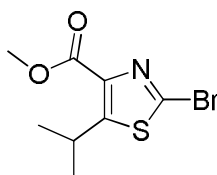
30 Ejemplo 42

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



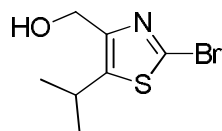
35

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



A una solución de 2-amino-5-isopropiltiazol-4-carboxilato de metilo (1,000 g, 4,99 mmol) en CH₃CN (10 ml), se le agregó nitrito de isopentilo (1,073 ml, 7,99 mmol) y después bromuro de cobre (I) (1,433 g, 9,99 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró después a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se filtró a través de una almohadilla de CELITE® y se concentró. El residuo se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 24 g (0 a 40 % de EtOAc-hexanos) para obtener el producto deseado en forma de un aceite de color rojo claro (0,787 g, 60 %). LCMS (APCI): calc. para C₈H₁₁BrNO₂S [M+H]⁺ m/z 263,962, encontrado 264,0. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 4,17 (dt, J = 13,7, 6,8 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

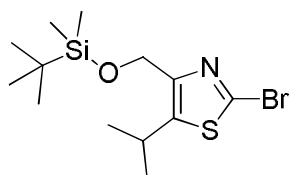
10 42B. (2-bromo-5-isopropiltiazol-4-il)metanol



15 El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 37A. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min antes de concentrarla a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 12 g (0 a 15 % de MeOH-DCM) para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,509 g, 72 %). LCMS (APCI): calc. para C₇H₁₁BrNOS [M+H]⁺ m/z 234,97, encontrado 218,0 (M+H-OH). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 4,64 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,32 (dt, J = 13,7, 6,8 Hz, 1H), 2,26 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

20

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

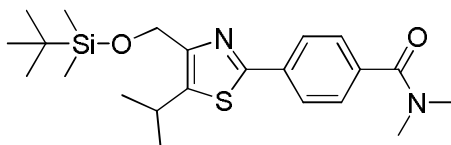


25

El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 37B. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 12 g (0 a 50 % de EtOAc-hexanos) para obtener el producto puro en forma de un aceite incoloro (0,744 g, 99 %). LCMS (APCI): calc. para C₁₃H₂₅BrNOSSi [M+H]⁺ m/z 350,05, encontrado 350,1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 4,73 (s, 2H), 3,47 (dt, J = 13,7, 7,0 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 0,91 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

30

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



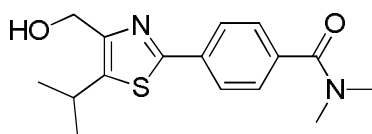
35

En un tubo sellable de 75 ml, se agregaron 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-isopropiltiazol (0,200 g, 0,571 mmol), ácido (4-(dimetilcarbamoyl)fenil)borónico (0,166 g, 0,859 mmol) y Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,030 g, 0,037 mmol) en una mezcla de tolueno-etanol (3:1, 6,5 ml). La solución de color naranja resultante se desgasificó con un flujo de burbujas de nitrógeno durante 15 min y después se agregó una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (0,342 ml, 0,685 mmol), el recipiente de reacción se selló y la mezcla se calentó a 95 °C (temperatura del baño) durante 4 h. La mezcla de reacción enfriada de color de color pardo oscuro se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 12 g (0 a 60 % de EtOAc-DCM) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,080 g, 34 %). LCMS (APCI): calc. para C₂₂H₃₅N₂O₂SSi [M+H]⁺ m/z 419,21, encontrado 419,2. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,91 - 7,96 (m, 2H), 7,45 - 7,49 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,51 (dt, J = 13,6, 6,7 Hz, 1H), 3,13 (a. s., 3H), 3,01 (a. s., 3H), 1,36 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,13 (s, 6H).

40

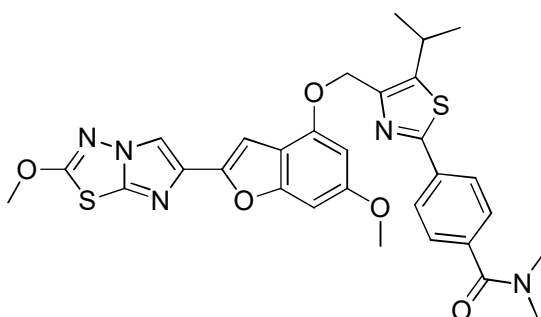
45

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



La reacción se realizó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 37D. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El material en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 4 g (0 a 15 % de MeOH-DCM) para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,056 g, 96 %). LCMS (APCI): calc. para C₁₆H₂₁N₂O₂S [M+H]⁺ m/z 305,125, encontrado 305,1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,4 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,74 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,34 (dt, J = 13,6, 6,7 Hz, 1H), 3,14 (a. s., 3H), 3,01 (a. s., 3H), 2,45 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

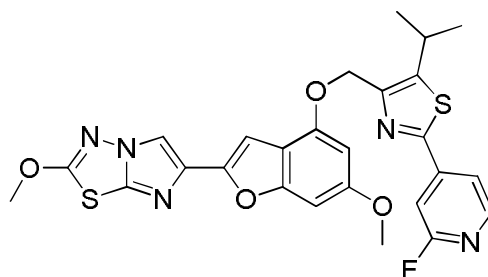
Ejemplo 42. 4-(5-isopropil-4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida



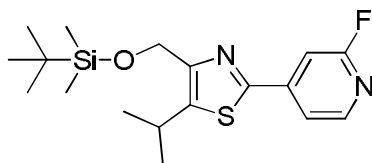
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la síntesis del ejemplo 36. El producto en bruto se suspendió en CH₃CN, se sometió a ultrasonido, se filtró y se secó (x2) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,018 g, 16 %). LC (Método C): 2,359 min. HRMS (ESI): calc. para C₃₀H₃₀N₅O₅S₂ [M+H]⁺ m/z 604,161, encontrado 604,1690. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,95-8,00 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,47-7,52 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,50 (dt, J = 13,8, 7,0 Hz, 1H), 3,14 (a s, 3H), 3,02 (a s, 3H), 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Ejemplo 43

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



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

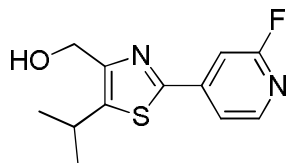


El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 42D. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 12 g (0 a 5% de EtOAc-DCM) para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (0,078 g, 38 %). LCMS (APCI): calc. para C₁₈H₂₈FN₂O₅Si [M+H]⁺ m/z 367,16,

encontrado 367,2. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8,26 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,64 (dt, *J* = 5,3, 1,6 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,54 (dt, *J* = 13,7, 6,8 Hz, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,13 (s, 6H).

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

5

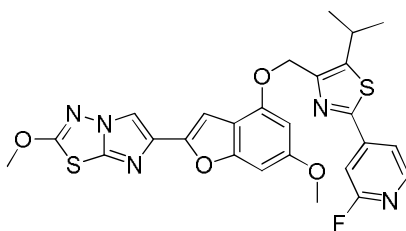


El compuesto se preparó usando el procedimiento descrito en el ejemplo 37D. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 4 g (0 a 15 % de MeOH-DCM) para obtener el producto deseado en forma de un sólido incoloro (0,048 g, 89 %). LCMS (APCI): calc. para C₁₂H₁₃FN₂OS [M+H]⁺ m/z 253,073, encontrado 253,1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8,28 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,65 (dt, *J* = 5,5, 1,6 Hz, 1H), 7,41 - 7,45 (m, 1H), 4,77 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,38 (dt, *J* = 13,7, 6,8 Hz, 1H), 2,36 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 1,38 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

10

15

Ejemplo 43. 6-4-((2-(2-fluoropiridin-4-il)-5-isopropiltiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento usado para la síntesis del ejemplo 36. El producto en bruto se suspendió en CH₃CN, se sometió a ultrasonido y se filtró. El sólido resultante se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 4 g (0 a 40 % de EtOAc-DCM) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,063 g, 60 %). LC (Método C): 2,457 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₆H₂₃FN₅O₄S₂ [M+H]⁺ m/z 552,110, encontrado 552,1181. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8,29 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,68 (dt, *J* = 5,5, 1,6 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,72 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,53 (dt, *J* = 13,6, 7,0 Hz, 1H), 1,39 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H).

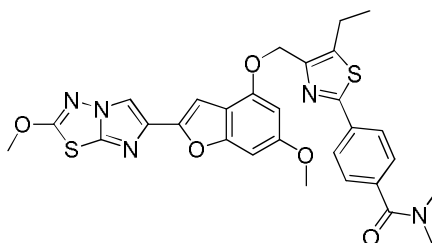
25

30

Ejemplo 44

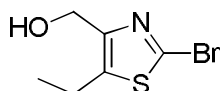
4-(5-etil-4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida

30



35

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



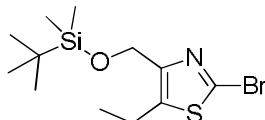
40

El compuesto se preparó usando el procedimiento descrito en el ejemplo 37A. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro (0,156 g, 88 %). LCMS

(APCI): calc. para C_6H_9BrNOS $[M+H]^+$ m/z 220,95, encontrado 205,9 (M+H-OH). RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 4,63 (a. s., 2H), 2,82 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,29 (a. s., 1H), 1,28 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

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

5

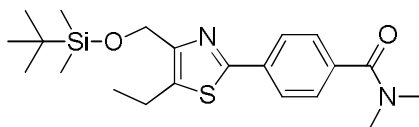


El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 37B. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 12 g (0 a 50 % de EtOAc-hexanos) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,173 g, 73 %). LCMS (APCI): calc. para $C_{12}H_{23}BrNOSSi$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

10

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

15

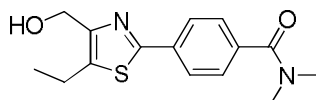


El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 36A. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 4 g (0 a 60 % de EtOAc-DCM) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color parduzco (0,155 g, 75 %). LCMS (APCI): calc. para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

20

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

25

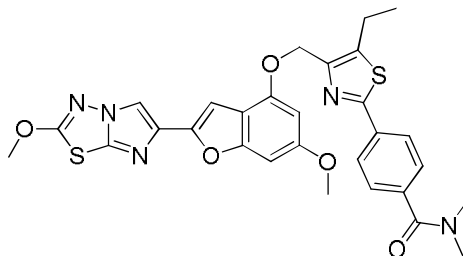


El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 36B. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 4 g (0 a 15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

30

35

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



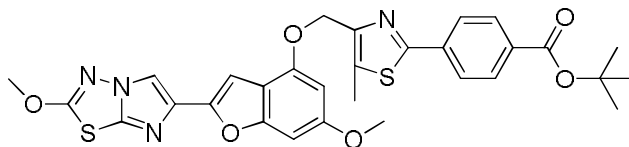
40

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

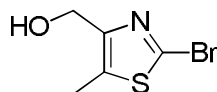
45

Ejemplo 45

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

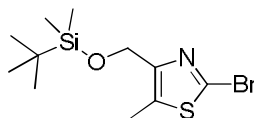


10 45A. (2-bromo-5-metiltiazol-4-il)metanol



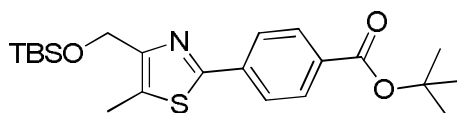
15 El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 37A. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro (0,843 g, 96 %). LCMS (APCI): calc. para C₅H₇BrNOS [M+H]⁺ m/z 207,94, encontrado 208,0.

20 45B. 2-bromo-4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metiltiazol



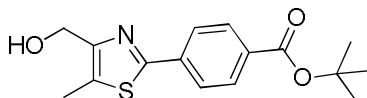
25 El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 37B. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 40 g (50 a 100 % de DCM-hexanos) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,682 g, 52 %). LCMS (APCI): calc. para C₁₁H₂₁BrNOSSi [M+H]⁺ m/z 322,03, encontrado 322,0. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 4,64 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

30 45C. 4-(4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)benzoato de *terc*-butilo



35 En un vial sellable, una suspensión de ácido (4-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)borónico (0,611 g, 2,75 mmol) y 2-bromo-4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metiltiazol (0,682 g, 2,116 mmol) en tolueno (34 ml) y etanol (9,3 ml) se trató con carbonato de sodio acuoso 2 M (1,27 ml, 2,54 mmol) y después se purgó con nitrógeno durante 5 min. A esta mezcla, se le agregó dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio (II).DCM (0,091 g, 0,133 mmol), el vial se selló y la mezcla se calentó a 95 °C durante 4 h. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre acetato de etilo-bicarbonato de sodio acuoso saturado y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de diclorometano en hexano) produjo 0,654 g (74 %) del compuesto del título. LC (Método A): 2,966 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₂H₃₄NO₃SSi [M+H]⁺ m/z 420,2029; encontrado 420,2038. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,97-8,10 (m, 2H), 7,85-7,97 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,62 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 0,14 (s, 6H).

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

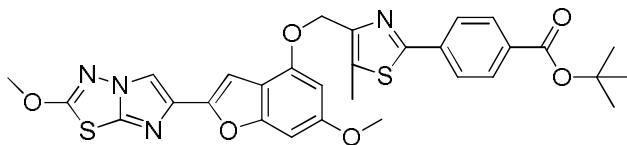


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 37D. LC (Método A): 2,225 min. HRMS (ESI): calc. para C₁₆H₂₀NO₃S [M+H]⁺ m/z 306,1164; encontrado 306,1161. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

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

Ejemplo 45.

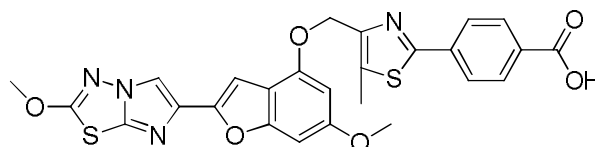
- 5 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiidiazol[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)benzoato de *terc*-butilo



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

- 15 Ejemplo 46.

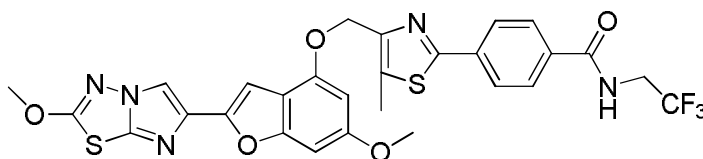
Ácido 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiidiazol[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)benzoico



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

- Ejemplo 47.

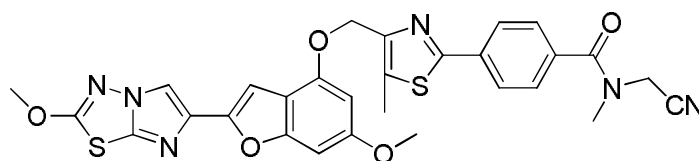
- 30 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiidiazol[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida



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

- Ejemplo 48.

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

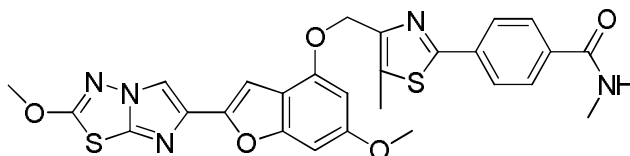


- 45 El compuesto del título se preparó a partir del ejemplo 46 de acuerdo con el método general de acoplamiento de amida descrito en el ejemplo 39. LC (Método A): 2,327 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{29}H_{25}N_6O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z

601,1328; encontrado 601,1328. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,00 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,52-7,59 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,69-6,74 (m, 1H), 6,53-6,59 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,48 (a s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

5 Ejemplo 49.

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



10

El compuesto del título se preparó a partir del ejemplo 46 de acuerdo con el método general de acoplamiento de amida descrito en el ejemplo 39. LC (Método A): 2,364 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₇H₂₄N₅O₅S₂ [M+H]⁺ m/z 562,1219; encontrado 562,1215. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,98 (d, J = 8,22 Hz, 2H), 7,78-7,86 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,65-6,76 (m, 1H), 6,53-6,59 (m, 1H), 6,12-6,24 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,05 (d, J = 5,09 Hz, 3H), 2,58 (s, 3H).

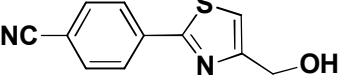
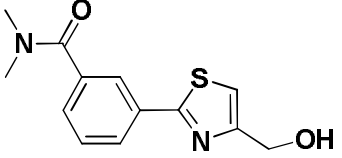
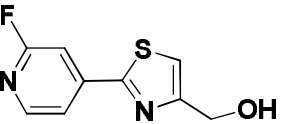
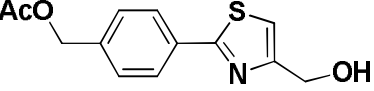
15

Preparación de alcoholes

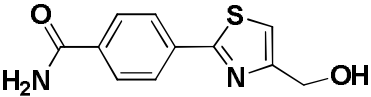
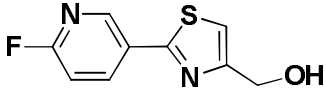
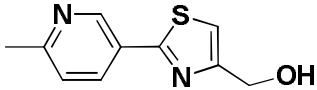
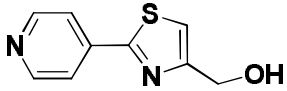
20 Los siguientes alcoholes adicionales se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en los ejemplos 36 a 49.

Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	RMN
	C ₁₁ H ₈ N ₂ OS	217,0	217,0	1,804 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,27 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,86 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,26 (t, J = 6,0 Hz, 1H).
	C ₁₂ H ₁₁ NO ₃ S	250,0532	250,0566	1,813 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (a s, 1H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,17 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (a. t., 1H).

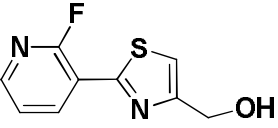
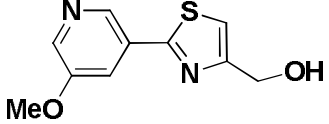
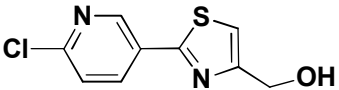
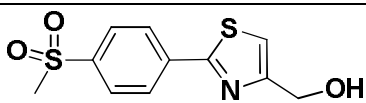
(continuación)

Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	RMN
	C ₁₁ H ₈ N ₂ OS			1,809 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm : 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 4,87 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,22 (t, J = 5,9 Hz, 1H).
	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	263,0849	263,0854	1,744 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,96 - 8,04 (m, 2H), 7,43 - 7,54 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 4,84 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,15 (a s, 3H), 3,02 (a s, 3H), 2,33 (t, J = 6,0 Hz, 1H).
	C ₉ H ₇ FN ₂ OS	211,0336	211,032	1,633 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,32 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,89 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,24 (t, J = 5,9 Hz, 1H).
	C ₁₃ H ₁₃ NO ₃ S	264,0689	264,0687	1,928 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,84 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,29 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H).

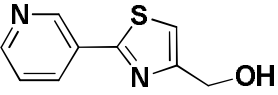
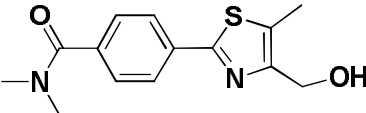
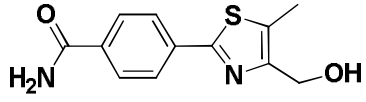
(continuación)

Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	RMN
	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	235,0536	235,0537	1,528 / A	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,08 (a. s., 1H), 7,95 - 8,02 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (a. s., 1H), 5,41 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 5,3 Hz, 2H).
	C ₉ H ₇ FN ₂ OS			1,357 / A	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,78 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,43 - 8,52 (m, 1H), 7,57 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 5,43 (a. t., 1H), 4,64 (a d, 2H).
	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ OS	207,0587	207,0593	0,853 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9,05 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,85 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,38 (t, J = 5,4 Hz, 1H).
	C ₉ H ₈ N ₂ OS	193,043	207,0437	0,710 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,67 - 8,77 (m, 2H), 7,77 - 7,87 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 4,88 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,32 (t, J = 5,9 Hz, 1H).

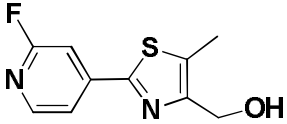
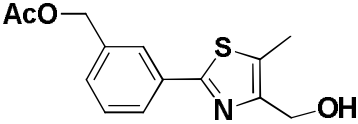
(continuación)

Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	RMN
	C ₉ H ₇ FN ₂ OS			1,412 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,67 - 8,79 (m, 1H), 8,28 (a d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 4,88 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,23 (t, J = 6,0 Hz, 1H).
	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	223,0536	223,053	1,168 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,77 - 7,80 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,87 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,27 (t, J = 5,9 Hz, 1H).
	C ₉ H ₇ ClN ₂ OS	227,004	227,0036	1,529 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,94 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,86 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,21 (t, J = 5,9 Hz, 1H).
	C ₁₁ H ₁₁ NO ₃ S ₂	270,0252	270,026	1,337 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,12 - 8,19 (m, 2H), 7,99 - 8,06 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 4,88 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,24 (t, J = 5,9 Hz, 1H).

(continuación)

Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	RMN
	C ₉ H ₈ N ₂ OS	193,043	193,0445	0,836 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,67 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,22 – 8,27 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,87 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,37 (t, J = 5,9 Hz, 1H).
	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	277,1005	277,1013	1,845 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,92 (~ d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,48 ((~ d, J = 8,2 Hz, , 2H), 4,73 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,13 (a. s., 3H), 3,01 (a. s., 3H), 2,49 (s, 3H), 2,48 (t, J = 5,9 Hz, 1H).
	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	249,0692	249,0692	1,658 / A	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,06 (a. s., 1H), 7,90 - 8,00 (m, 4H), 7,44 (a. s., 1H), 5,14 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,5 (Me en DMSO).

(continuación)

Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	RMN
	C ₁₀ H ₉ FN ₂ OS	225,0492	225,0494	1,551 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,76 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,30 (t, J = 5,9 Hz, 1H).
	C ₁₄ H ₁₅ NO ₃ S	278,0845	278,0849	1,996 / A	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,90 (s, 1H), 7,80 - 7,84 (m, 1H), 7,37 - 7,46 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,73 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,43 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplos 50 a 82

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

Ej.	Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	LCMS [M+H] ⁺ m/z	RMN
50		C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₄ S ₂	471,1155	2,574 / A	471,1236	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,71 (a. d, 1H), 6,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,90 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,10 – 2,18 (m, 1H), 1,02 (d, J = 6,7 Hz, 6H)
51		C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₄ S ₂	528,137	2,572 / A	528,1415	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,70 (a. d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,70 – 3,82 (m, 4H), 2,76 (dd, J = 12,9, 11,0 Hz, 2H), 1,27 (d, J = 6,3 Hz, 6H)
52		C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₄ S ₂	457,0999	2,517 / A	457,1057	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm : 7,85 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,71 (a. d, 1H), 6,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,3 – 3,4 (m, 1H), 1,44 (d, J = 7,0 Hz, 6H)
53		C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₄ S ₃	516,0828	2,481 / A	516,0887	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,70 (a. d, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,44 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 – 3,90 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 2,68 – 2,79 (m, 4H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	LCMS [M+H] ⁺ m/z	RMN
54		C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₆ S ₃	548,0727	2,47 / A	548,0744	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,98 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,83 (a. d, 1H), 6,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,89 - 3,99 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,21 - 3,28 (m, 4H).
55		C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₅ S ₃	532,0778	2,526 / A	532,0839	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,82 (a. d, 1H), 6,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,82 - 3,96 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 2,91 - 3,06 (m, 2H), 2,75 - 2,85 (m, 2H).
56		C ₂₃ H ₂₃ N ₅ O ₅ S ₂	514,1213	2,411 / A	514,1258	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,86 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,72 (a. s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,49 (a. s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,90 - 4,0 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,78 - 3,88 (m, 4H), 2,09 - 2,21 (m, 2H).
57		C ₂₅ H ₁₈ N ₄ O ₆ S ₂	535,0741	2,681 / A	535,0766	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,87 (a. s., 1H), 7,49 - 7,62 (m, 3H), 7,39 (a. s., 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (a. s, 1H), 6,50 (a. s, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	LCMS [M+H] ⁺ m/z	RMN
58		C ₂₁ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₄ S ₂	511,0716	2,499 / A	511,0773	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,86 (s, 1H), 7,32 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 6,70 (a. d, 1H), 6,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,28 (a. s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,26 - 3,35 (m, 2H), 2,63 - 2,79 (m, 2H).
59		C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₄ S ₃	515,0876	2,613 / A	515,091	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,84 (a. d, 1H), 6,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,10 - 3,18 (m, 1H), 2,75 - 2,86 (m, 2H), 2,63 - 2,74 (m, 2H), 2,30 - 2,42 (m, 2H), 1,72 - 1,88 (m, 2H).
60		C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₄ S ₂	483,1155	2,549 / A	483,1191	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,71 (a. d, 1H), 6,43 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,09 - 3,17 (m, 2H), 1,68 - 1,78 (m, 2H), 0,74 - 0,88 (m, 1H), 0,44 - 0,52 (m, 2H), 0,06 - 0,15 (m, 2H).
61		C ₂₅ H ₁₇ N ₅ O ₄ S ₂	516,0795	2,561 / A	516,0823	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,29 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (a. t, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (a. d, 1H), 6,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	LCMS [M+H] ⁺ m/z	RMN
62		C ₂₆ H ₂₀ N ₄ O ₆ S ₂	549,0897	2,538 / A	549,0534	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,86 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (a. s., 1H), 7,47 (a. t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (a. d, 1H), 6,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).
63		C ₂₄ H ₁₈ N ₄ O ₅ S ₂	507,0729	2,459 / A	507,0831	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9,77 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,35 - 7,41 (m, 2H), 7,27 - 7,34 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,88 - 6,92 (m, 1H), 6,85 (a. d, 1H), 6,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).
64		C ₂₅ H ₁₇ N ₅ O ₄ S ₂	516,0795	2,607 / A	516,0805	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,09 (a. d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (a. d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,73 (a. d, 1H), 6,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).
65		C ₂₇ H ₂₃ N ₅ O ₅ S ₂	562,1213	2,592 / A	562,1235	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,99 - 8,06 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (a. d, 1H), 6,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,15 (a. s., 3H), 3,04 (a. s, 3H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	LCMS [M+H] ⁺ m/z	RMN
66		C ₂₈ H ₂₅ N ₅ O ₆ S ₂	576,137	2,571 / A	576,1386	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,71 (a. s, 1H), 6,56 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,13 (a. s., 3H), 3,02 (a. s., 3H), 2,58 (s, 3H).
67		C ₂₃ H ₁₆ NF ₅ O ₄ S ₂	510,0701	2,602 / A	510,0739	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,33 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (a. d, 1H), 6,46 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).
68		C ₂₇ H ₂₂ N ₄ O ₆ S ₂	563,1054	2,634 / A	563,1053	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,97 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (a. d, 1H), 6,48 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).
69		C ₂₅ H ₂₀ N ₄ O ₆ S ₂	521,0948	2,500 / A	521,0948	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,36 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,84 (a. d, 1H), 6,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,31 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	LCMS [M+H] ⁺ m/z	RMN
70		C ₂₈ H ₂₇ N ₅ O ₅ S ₂	548,1057	2,445 / A	548,1054	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 8,07 (a. s., 1H), 7,93 - 8,01 (m, 4H), 7,46 (a. s., 1H), 6,93 (s, 1H), 6,85 (a. d, 1H), 6,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).
71		C ₂₈ H ₁₈ FN ₅ O ₄ S ₂	524,0857	2,382 / A	524,0882	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 - 7,68 (m, 1H), 7,44 (a. s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,72 (a. d, 1H), 6,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).
72		C ₂₈ H ₁₈ BrN ₅ O ₅ S ₂	534,09	2,457 / A	534,0902	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 8,09 (a. s., 1H), 7,98 - 8,07 (m, 4H), 7,97 (s, 1H), 7,48 (a. s., 1H), 7,03 (s, 1H), 6,85 (a. d, 1H), 6,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	LCMS [M+H] ⁺ m/z	RMN
73		C ₂₃ H ₁₆ FN ₅ O ₄ S ₂	510,0701	2,347 / A	510,0706	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,80 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,39 (ddd, J = 8,6, 7,4, 2,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,12 (a.s, 1H), 7,05 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 6,74 (a. d, 1H), 6,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).
74		C ₂₄ H ₁₈ N ₅ O ₄ S ₂	506,0951	2,176 / A	506,0952	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (a. d, 1H), 6,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).
75		C ₂₃ H ₁₇ N ₅ O ₄ S ₂	492,0795	2,143 / A	492,0796	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,70 - 8,77 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,82 - 7,86 (m, 2H), 7,52 (a. s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (a. d, 1H), 6,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).
76		C ₂₈ H ₂₄ N ₄ O ₆ S ₂	577,121	2,660 / A	577,1213	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,93 (s, 1H), 7,86 (a. d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,37 - 7,47 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,71 (a. d, 1H), 6,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	LCMS [M+H] ⁺ m/z	RMN
77		C ₂₆ H ₂₂ N ₄ O ₅ S ₂	535,1104	2,535 / A	535,1102	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (a d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 - 7,48 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,84 (a d, 1H), 6,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,33 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,57 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).
78		C ₂₃ H ₁₆ FN ₅ O ₄ S ₂	510,0701	2,452 / A	510,0691	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,76 (ddd, J = 9,5, 7,5, 2,2 Hz, 1H), 8,24 - 8,33 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,57 (a. s, 1H), 7,32 - 7,41 (m, 1H), 7,12 (a. s, 1H), 6,73 (a. d, 1H), 6,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).
79		C ₂₄ H ₁₈ N ₅ O ₆ S ₂	522,09	2,383 / A	522,0874	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,75 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (a. s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (a. d, 1H), 6,48 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).
80		C ₂₃ H ₁₆ ClN ₅ O ₄ S ₂	526,0405	2,429 / A	526,0402	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,73 (a. d, 1H), 6,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

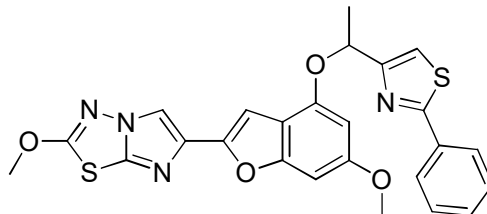
(continuación)

Ej.	Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	LCMS [M+H] ⁺ m/z	RMN
81		$C_{25}H_{20}N_4O_6S_3$	569,0618	2,310 / A	569,0624	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,14 - 8,22 (m, 2H), 8,00 - 8,07 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (ad, 1H), 6,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,11 (s, 3H).
82		$C_{23}H_{17}N_5O_4S_2$	492,0795	2,307 / A	492,0798	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9,16 - 9,24 (m, 1H), 8,68 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,25 - 8,30 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 - 7,44 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (a. d, 1H), 6,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

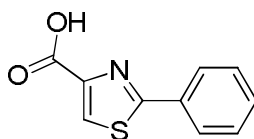
Ejemplo 83

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

5



83A. Ácido 2-feniltiazol-4-carboxílico



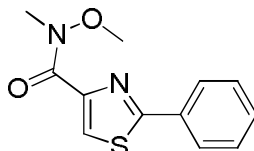
10

Una solución de 2-feniltiazol-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 4B, 3,046 g, 13,06 mmol) en metanol (20 ml) se trató con una solución de NaOH (1,044 g, 26,1 mmol) en agua (10 ml), añadida gota a gota durante 2 min y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después el metanol se evaporó a presión reducida y la pasta residual se diluyó con una mezcla de agua (30 ml) y acetato de etilo (200 ml). El pH se ajustó a ~ 3 con ácido clorhídrico concentrado, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 150 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (3 x 35 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la concentración del disolvente a presión reducida, el residuo sólido obtenido se secó al vacío durante 18 h para obtener 2,629 g (98 %) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco. LC (Método A): 1,842 min. HRMS (ESI) Anal. calc. para C₁₀H₈NO₂S [M+H]⁺ m/z 206,027; encontrado 206,0266. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8,30 (s, 1H), 7,94 - 8,05 (m, 2H), 7,4 - 7,55 (m, 3H).

15

20

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



25

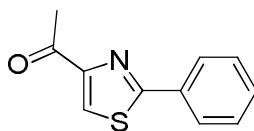
Una mezcla de ácido 2-feniltiazol-4-carboxílico (1,00 g, 4,87 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con cloruro de oxalilo (1,237 g, 9,75 mmol) y una gota de N,N-dimetilformamida y la mezcla resultante se agitó a 22 °C durante 4 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el sólido residual se coevaporó con tolueno (10 ml). Este sólido se diluyó con diclorometano (10 ml) y se agregó gota a gota durante 2 min a una mezcla enfriada en hielo de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,713 g, 7,31 mmol) y trietilamina (2,03 ml, 14,62 mmol) en diclorometano (20 ml). Después el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla con un precipitado de color blanco se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml) y diclorometano (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para obtener un aceite transparente. Este aceite se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (elución con tolueno-acetato de etilo; 8:2 a 7:3) para obtener 1,054 g (87 %) del compuesto del título en forma de un aceite transparente. LC (Método A): 2,022 min. HRMS (ESI) Anal. calc. para C₁₂H₁₃N₂O₂S [M+H]⁺ m/z 249,0692; encontrado 249,0694. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8,03 (s, 1H), 7,91 - 8,01 (m, 2H), 7,39 - 7,55 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,51 (a s, 3H).

30

35

40

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

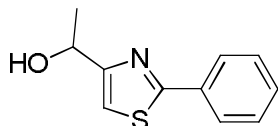


45

Una solución de N-metoxi-N-metil-2-feniltiazol-4-carboxamida (1,00 g, 4,03 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) a 0°C se trató con bromuro de metilmagnesio (1 M en butiléter, 6,0 ml, 6,0 mmol) gota a gota durante 2 min. La

solución de color amarillo claro resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y después la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición a una mezcla de hielo (ca. 200 g) y ácido clorhídrico concentrado (2 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y el extracto orgánico se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobresobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para obtener un sólido de color blanco. Este sólido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (elución con 0-5% de acetato de etilo-tolueno) para obtener 0,806 g (98 %) del compuesto del título en forma de prismas incoloros. LC (Método A): 2,017 min. HRMS (ESI) Anal. calc. para C₁₁H₁₀NOS [M+H]⁺ m/z 204,0478; encontrado 204,0484. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,95 - 8,05 (m, 2H), 7,43 - 7,57 (m, 3H), 2,76 (d, J = 1,6 Hz, 3H).

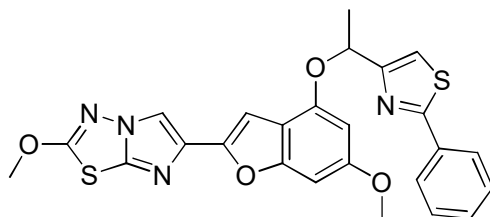
10 83D. 1-(2-feniltiazol-4-il)etanol



15 Una solución de 1-(2-feniltiazol-4-il)etanol (0,410 g, 2,017 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con borohidruro de sodio (0,114 g, 3,03 mmol) y después con metanol (0,040 ml, 1,0 mmol). La mezcla de color púrpura resultante se agitó a 0 °C durante 15 min y después a 23 °C durante 5 h. La mezcla se volvió a enfriar en hielo y se trató gota a gota con 1 ml de ácido acético acuoso al 50 %. Después la mezcla se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a presión reducida para obtener un jarabe de color amarillo. Este material se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (elución con 20-40 % de acetato de etilo-tolueno) para obtener 0,392 g (95 %) del material del título en forma de un jarabe de color amarillo claro. LC (Método A): 1,874 min. HRMS (ESI) Anal. calc. para C₁₁H₁₂NOS [M+H]⁺ m/z 206,0634; encontrado 206,0638. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,9 - 8,0 (m, 2H), 7,4 - 7,5 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 5,05 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 2,87 (a s, 1H), 1,63 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

25

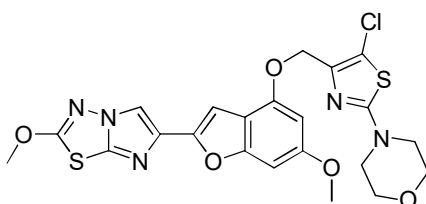
Ejemplo 83. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-(1-(2-feniltiazol-4-il)etoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



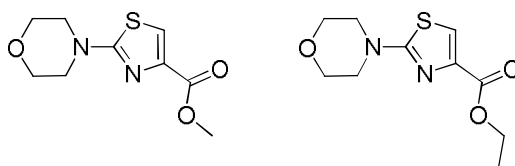
30 Una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,080 g, 0,252 mmol) y 1-(2-feniltiazol-4-il)etanol (0,062 g, 0,303 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se trató a 22 °C y en nitrógeno con tri-n-butilfosfina (0,157 ml, 0,63 mmol), añadida en una porción, seguido de una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,083 g, 0,328 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml), añadida gota a gota durante 30 min. Después de 2 h más a 22 °C, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobresobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para obtener un residuo vítreo. La cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de elución de acetato de etilo en diclorometano) produjo 0,078 g (61 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, después de la trituración con acetonitrilo. LC (Método A): 2,596 min. HRMS (ESI) Anal. calc. para C₂₅H₂₀N₄O₅S₂ [M+H]⁺ m/z 505,0999; encontrado 505,1001. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,95 - 8,0 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,68 (a d, 1H), 6,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,73 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,82 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 84

45 4-(5-cloro-4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)tiazol-2-il)morfolina

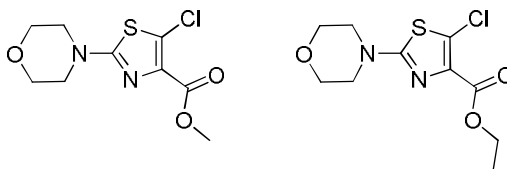


84A. -2-morfolinotiazol-4-carboxilato de metilo y etilo



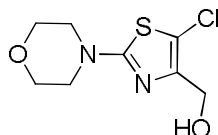
5 Una solución de morfolina (3,0 ml, 34,2 mmol) en EtOH (50 ml) se trató con 2-bromotiazol-4-carboxilato de metilo (1,65 g, 7,43 mmol) y DIEA (6,8 ml, 39,4 mmol) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 18 h en atmósfera de N₂. Después la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 24 g (0 a 30 % de EtOAc-DCM) para obtener el producto (1,22 g, 72 %; mezcla de ésteres de metilo y etilo) en forma de un aceite de color amarillo. Esta mezcla se usó tal cual en la siguiente etapa. LCMS (APCI): calc. para C₁₀H₁₅N₂O₃S [M+H]⁺ m/z 277,03, encontrado 277,1; LCMS (APCI): calc. para C₉H₁₃N₂O₃S [M+H]⁺ m/z 229,06, encontrado 229,1.

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



15 Una mezcla de etiléster y metiléster del ácido 2-morfolinotiazol-4-carboxílico (1,22 g, 5,04 mmol) en una mezcla de DCM-CHCl₃-ácido acético (1:1:1, 9 ml) se trató a 22 °C con N-clorosuccinimida (0,807 g, 6,04 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se agregó más NCS (0,050 g) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 18 h. Después se agregó CELITE® y la mezcla se concentró. Se agregó DCM, seguido de NaHCO₃ acuoso saturado y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 24 g (0 a 30 % de EtOAc-DCM) para obtener los ésteres del título en forma de un sólido de color blanco (0,746 g, 54 %). Esta mezcla se usó tal cual en la siguiente etapa. LCMS (APCI): calc. para C₁₀H₁₄ClN₂O₃S [M+H]⁺ m/z 277,03, encontrado 277,1; LCMS (APCI): calc. para C₉H₁₂ClN₂O₃S [M+H]⁺ m/z 263,02, encontrado 263,0. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 4,38 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,76 - 3,83 (m, 4H), 3,40 - 3,49 (m, 4H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 2H).

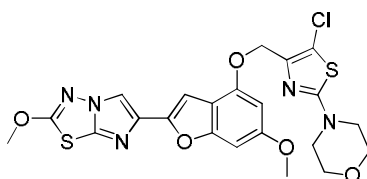
84C. (5-cloro-2-morfolinotiazol-4-il)metanol



30 Una mezcla de etiléster y metiléster del ácido 2-morfolinotiazol-4-carboxílico (0,746 g, 2,70 mmol) en Et₂O (50 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con LAH (0,307 g, 8,09 mmol). Después el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla resultante se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a -78 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de acetato de etilo (5 ml) durante 5 min. Después de 10 min, se agregó gota a gota agua (8,0 ml) durante 5 min, después una solución acuosa de NaOH 1 N (8,5 ml) y finalmente agua (10 ml). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente hasta que se tornó blanca (ca. 30 min). Después la suspensión se filtró y la torta de filtro se lavó con dietiléster (10 ml). El filtrado combinado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (0,249 g, 39 %). Este material se usó tal cual en la siguiente etapa. LCMS (APCI): calc. para C₈H₁₂ClN₂O₂S [M+H]⁺ m/z 235,02, encontrado 235,1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 4,52 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,76 - 3,84 (m, 4H), 3,37 - 3,44 (m, 4H), 2,32 (t, J = 5,7 Hz, 1H)

Ejemplo 84.

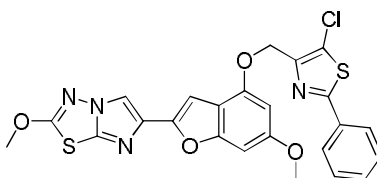
45 4-(5-cloro-4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b]tiadiazol-6-il) benzofuran-4-il)oxi)tiazol-2-il)morfolina



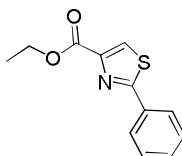
5 Se agregaron 6-metoxi-2-(2-metoxiidimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,070 g, 0,22 mmol) y (5-cloro-2-morfolinotiazol-4-il)metanol (0,057 g, 0,24 mmol) a un matraz de fondo redondo de 25 ml que después se purgó con N₂. Después se agregaron THF seco (4 ml) y tri-n-butilfosfina (0,14 ml, 0,55 mmol) y la mezcla de reacción se trató gota a gota con una solución de 1,1' (azodicarbonil)dipiperidina (0,139 g, 0,55 mmol) en THF seco (3,5 ml) durante 1 h. La suspensión de color beis resultante se agitó durante 2 h más a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 4 g (0 a 40 % de EtOAc-DCM). El sólido obtenido se suspendió en MeOH, se sometió a ultrasonido, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (0,082 g, 70 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método C): 2,366 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₂H₂₁ClN₅O₅S₂ [M+H]⁺ m/z 534,059, encontrado 534,0719. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,83 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,77 – 3,83 (m, 4H), 3,39 – 3,46 (m, 4H).

15 Ejemplo 85

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

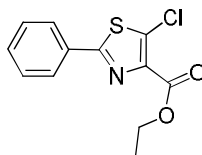


20 85A. 2-feniltiazol-4-carboxilato de etilo



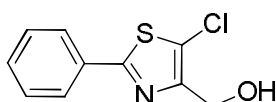
25 Una solución de benzotioamida (3,00 g, 21,87 mmol) en EtOH (70 ml) se trató gota a gota con bromopiruvato de etilo (5,10 g, 26,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de calentarla a reflujo durante 1,5 h. La mezcla enfriada se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó (NaHCO₃ acuoso, salmuera), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó. El residuo se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 80 g (10 a 20 % de EtOAc-hexano) para obtener el compuesto del título (4,82 g, 94 %) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (APCI): calc. para C₁₂H₁₂NO₂S [M+H]⁺ m/z 234,05, encontrado 234,1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8,14 - 8,19 (m, 1H), 7,98 - 8,07 (m, 2H), 7,41 - 7,51 (m, 3H), 4,46 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,44 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

35 85B. Etiléster del ácido 5-cloro-2-feniltiazol-4-carboxílico



40 Se trató 2-feniltiazol-4-carboxilato de etilo (0,300 g, 1,29 mmol) de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 84B anterior. El residuo en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 24 g (0 a 30 % de EtOAc-hexano) para obtener el material del título en forma de un aceite incoloro (0,066 g, 19 %). LCMS (APCI): calc. para C₁₂H₁₁ClNO₂S [M+H]⁺ m/z 268,01, encontrado 268,0. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,87 - 7,94 (m, 2H), 7,42 - 7,50 (m, 3H), 4,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,46 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

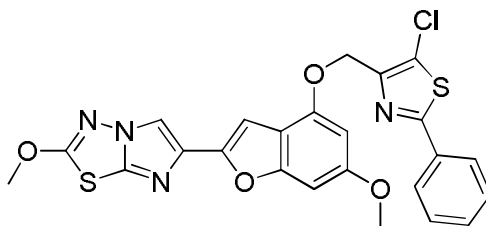
45 85C. (5-cloro-2-feniltiazol-4-il)metanol



Se redujo etiléster del ácido 5-cloro-2-feniltiazol-4-carboxílico (0,066 g, 0,25 mmol) de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 5B para obtener el compuesto del título (0,048 g, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (APCI): calc. para $C_{10}H_9ClNOS$ $[M+H]^+$ m/z 226,00, encontrado 226,0. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7,86 (dd, $J = 6,5, 2,2$ Hz, 2H), 7,39 - 7,50 (m, 3H), 4,77 (s, 2H), 2,39 (a s, 1H)

Ejemplo 85.

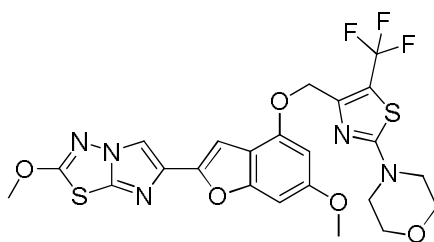
10 6-(4-((5-cloro-2-feniltiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



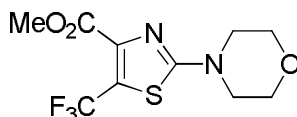
Se hicieron reaccionar 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,058 g, 0,18 mmol) y (5-cloro-2-feniltiazol-4-il)metanol (0,041 g, 0,18 mmol), como se describe en el ejemplo 36. El residuo en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 12 g (5 a 20 % de EtOAc-DCM) y el producto obtenido se trituró con CH_3CN -MeOH. El sólido resultante se volvió a purificar en ISCO usando una columna REDISEP® de 4 g (0 a 10 % de EtOAc-DCM) para obtener el compuesto puro del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,048 g, 50 %). LC (Método C): 2,569 min. LCMS (APCI): calc. para $C_{24}H_{18}ClN_4O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 525,04, encontrado 525,10. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7,86 (dt, $J = 3,8, 3,0$ Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,39 - 7,46 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,55 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

Ejemplo 86

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



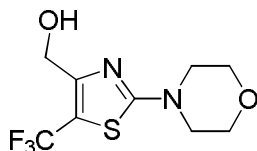
30 86A. 2-morfolin-5-(trifluorometil)tiazol-4-carboxilato de metilo



Este producto se preparó adaptando la metodología descrita por Nagib D. A. *et al.*, (Nature, 480:224 (2011)). Por ello, un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 2-morfolinotiazol-4-carboxilato de metilo (0,200 g, 0,876 mmol) [cf. Ejemplo 84A], fosfato de potasio dibásico (1,831 g, 10,51 mmol) [previamente secado a 105 °C al vacío durante la noche] e hidrato de diclorotris(1,10-fenantrolin)-rutenio (II) (0,030 g, 0,04 mmol) y la mezcla se mantuvo al vacío durante 10 min. Después el matraz se purgó con nitrógeno, se cargó con acetonitrilo (10 ml), se desgasificó en vacío leve durante 2 min y después se volvió a purgar con nitrógeno. Después se agregó cloruro de trifluorometansulfonilo (0,742 ml, 7,01 mmol) de una vez y la suspensión de color naranja se agitó y se irradió con una lamparita fluorescente en forma de globo de 13 W durante 24 h. Después la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición a una mezcla de acetato de etilo (200 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo oleoso de color amarillo claro obtenido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (elución con diclorometano-acetato de etilo, 90:10) para obtener 0,189 g (72 %) del

material del título en forma de placas largas de color blanco. LC (Método A): 2,047 min. HRMS (ESI): Anal. calc. para $C_{10}H_{12}F_3N_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 297,0515; encontrado 297,0526. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 3,94 (s, 3H), 3,78 - 3,87 (m, 4H), 3,50 - 3,59 (m, 4H).

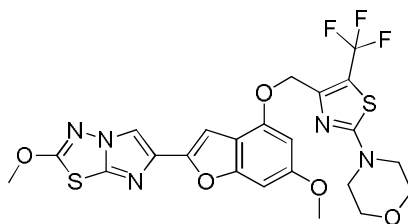
5 86B. (2-morfolin-5-(trifluorometil)tiazol-4-il)metanol



10 Una solución de 2-morfolin-5-(trifluorometil)tiazol-4-carboxilato de metilo (0,177 g, 0,597 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml), en nitrógeno se enfrió a 0 °C y se trató con metanol (0,048 ml, 1,19 mmol) y después con borohidruro de litio (0,026 g, 1,195 mmol), añadido de una vez. Después de 30 min, se retiró el baño de enfriamiento y la solución turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se volvió a enfriar en hielo, se inactivó con ácido acético acuoso al 50 % (dos gotas) y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). Esta mezcla se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo sólido de color blanco obtenido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo) para obtener 0,144 g (90 %) del material del título en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 1,833 min. HRMS (ESI): Anal. calc. para $C_9H_{12}F_3N_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 269,0566; encontrado 269,0573. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 4,62 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,82 (d, $J = 5,0$ Hz, 4H), 3,51 (d, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,57 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H).

20 Ejemplo 86.

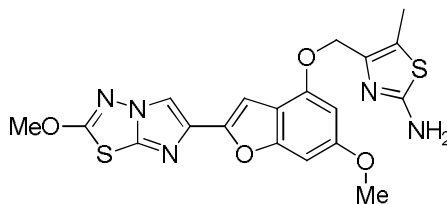
25 4-((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-(trifluorometil)tiazol-2-il)morfolina



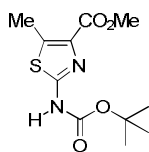
30 Una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,080 g, 0,252 mmol) y 2-morfolin-5-(trifluorometil)tiazol-4-il)metanol (0,074 g, 0,277 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se trató a 22 °C y en atmósfera de nitrógeno con tri-n-butilfosfina (0,128 g, 0,63 mmol), añadida en una porción, seguido de una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,102 g, 0,403 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), añadida gota a gota durante 30 min. Después de 2 h más a 22 °C, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para obtener un residuo vítreo. La cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de elución de acetato de etilo en diclorometano) produjo 0,104 g (73 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, después de la trituración en acetonitrilo. LC (Método A): 2,576 min. HRMS (ESI): Anal. calc. para $C_{23}H_{21}F_3N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 568,0931; encontrado 568,0978. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,84 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,71 (a. s, 1H), 6,47 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,79 - 3,84 (m, 4H), 3,48 - 3,55 (m, 4H).

40 Ejemplo 87

45 4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-amino

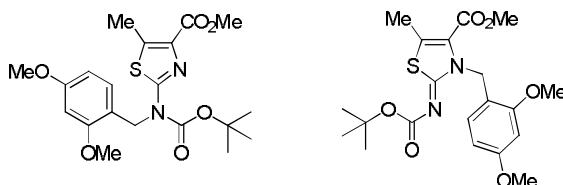


87A. 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo



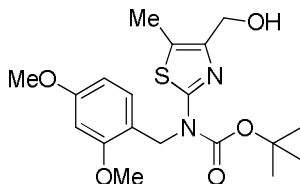
Una solución de 2-amino-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo (1,00 g, 5,81 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se trató con dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,27 g, 5,81 mmol), añadido de una vez, seguido de trietilamina (1,619 ml, 11,61 mmol) y DMAP (0,040 g, 0,327 mmol). La solución resultante se agitó a 22 °C durante 18 h. Después la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y agua (50 ml) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, ácido clorhídrico 0,1 N frío, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación del disolvente a presión reducida produjo un aceite transparente que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (elución con tolueno-acetato de etilo, 8:2 a 7: 3) para obtener 1,319 g (83 %) del material del título en forma de un sólido de color amarillo claro. LC (Método A): 2,049 min. LCMS (APCI): Anal. calc. para C₁₁H₁₅N₂O₄S [M-H]⁻ m/z 271; encontrado 271. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8,24 (a. s., 1H), 3,90 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

87B. 2-((*terc*-butoxicarbonil)(2,4-dimetoxibencil)amino)-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo y 2-((*terc*-butoxicarbonil)imino)-3-(2,4-dimetoxibencil)-5-metil-2,3-dihidrotiazol-4-carboxilato de (Z)-metilo.



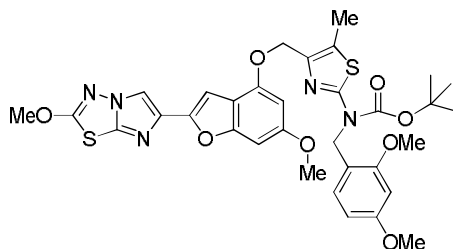
Una mezcla de 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo (1,18 g, 4,33 mmol) y (2,4-dimetoxifenil)metanol (0,802 g, 4,77 mmol) en tetrahidrofurano seco (40 ml) se trató a 22 °C con tri-*n*-butilfosfina (2,67 ml, 10,83 mmol), añadida de una vez, seguido de una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (2,187 g, 8,67 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml), añadido gota a gota durante 40 min. La mezcla se agitó durante 2 h más y se repartió entre acetato de etilo (250 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para obtener un residuo tipo gel. La cromatografía sobre gel de sílice (elución con 0- 5 % de acetato de etilo-tolueno) produjo 0,993 g (54 %) de 2-((*terc*-butoxicarbonil)(2,4-dimetoxibencil)amino)-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 2,388 min. HRMS (ESI): Anal. calc. para C₂₀H₂₇N₂O₆S [M+H]⁺ m/z 423,1584; encontrado 423,1474. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 6,96 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,43 (a s, 1H), 6,38 (a d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,43 (s, 9H). La elución adicional produjo 0,287 g (16 %) de 2-((*terc*-butoxicarbonil)imino)-3-(2,4-dimetoxibencil)-5-metil-2,3-dihidrotiazol-4-carboxilato de (Z)-metilo en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 2,310 min. HRMS (ESI): Anal. calc. para C₂₀H₂₇N₂O₆S [M+H]⁺ m/z 423,1584; encontrado 423,1481. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 6,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,34 - 6,40 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

87C. 2,4-dimetoxibencil(4-(hidroximetil)-5-metiltiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo



Una solución de 2-((*terc*-butoxicarbonil)(2,4-dimetoxibencil)amino)-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo (0,650 g, 1,538 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y en nitrógeno se enfrió a 0 °C y se trató con metanol (0,124 ml, 3,08 mmol), seguido de borohidruro de litio (0,134 g, 6,15 mmol), añadido de una vez. Después de 10 min, se retiró el baño de enfriamiento y la solución turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se volvió a enfriar y se inactivó con ácido acético acuoso al 50 % (1 ml). Después de que finalizó la evolución de hidrógeno, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (250 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo sólido obtenido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (elución con diclorometano-acetato de etilo 95: 5 a 9: 1) para obtener 0,488 g (80 %) del material del título en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 2,213 min. HRMS (ESI): Anal. calc. para C₁₉H₂₇N₂O₅S [M+H]⁺ m/z 395,1635; encontrado 395,1627. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 6,91 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,38 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,49 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,32 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

87D. 2,4-dimetoxibencil(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo

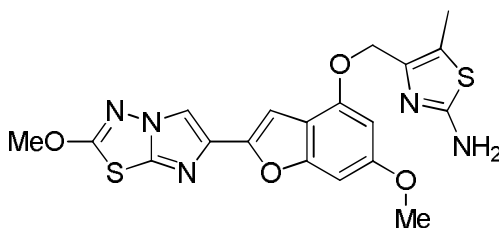


5

Una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,378 g, 1,19 mmol) y 2,4-dimetoxibencil(4-(hidroximetil)-5-metiltiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,469 g, 1,19 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 ml) se trató a 22 °C con tri-*n*-butilfosfina (0,88 ml, 3,57 mmol), añadida en una porción, seguido de una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,450 g, 1,785 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), añadida gota a gota durante 40 min. Después de 2 h más a 22 °C, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (300 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para obtener un residuo vítreo. La cromatografía sobre gel de sílice (elución con 0-5 % de acetato de etilo-diclorometano) produjo 0,622 g (75 %) del material del título en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 2,703 min. HRMS (ESI): Anal. calc. para C₃₃H₃₆N₅O₈S₂ [M+H]⁺ m/z 694,2005; encontrado 694,2006. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,83 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,47 (a s, 1H), 6,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,37 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

20 Ejemplo 87.

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

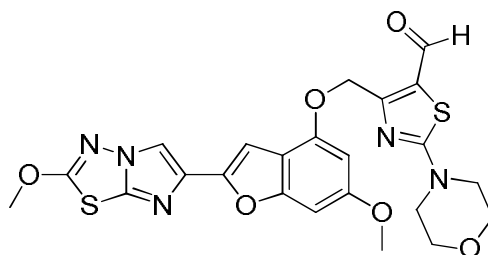
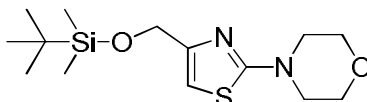


25

A una mezcla de 2,4-dimetoxibencil(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,643 g, 0,927 mmol) y 1,2,3,4,5-pentametilbenceno (2,40 g, 16,19 mmol) en diclorometano (10 ml), se le agregó ácido 2,2,2-trifluoroacético (15 ml, 196 mmol) en una porción y la solución transparente resultante se agitó a 23 °C durante 3 h. Después los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (500 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con diclorometano (2 x 50 ml) y el extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a presión reducida para obtener un residuo de color blanco. Este residuo sólido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (elución con 1-5 % de MeOH-diclorometano) para obtener 0,351 g (85 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 2,189 min. HRMS (ESI): Anal. calc. para C₁₉H₁₈N₅O₄S₂ [M+H]⁺ m/z 444,0795; encontrado 444,0797. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,74 (a s, 2H), 6,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

40 Ejemplo 88 (Referencia, no reivindicado)

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

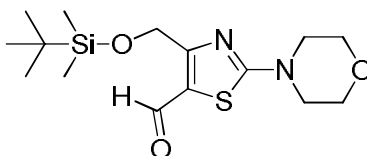
88A. 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)morfolina

5

Una mezcla de 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (Ejemplo 37B, 2,46 g, 7,98 mmol) y morfolina (3,13 ml, 35,9 mmol) en THF (7 ml) en un vial a presión de 50 ml se calentó a 83 °C durante 48 h. Después la mezcla enfriada se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó sucesivamente con agua, HCl 0,1 N frío, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Después de secarlo sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó y el residuo oleoso de color amarillo claro obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en Isco (cartucho de 40 g, elución con 0-9 % de acetato de etilo-DCM) para obtener un aceite de color amarillo (1,98 g, 79 %). La destilación (Kugelrohr) de este aceite al vacío produjo 1,85 g (74 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro: p.e. 105-115 °C / 0,04 torr. LC (Método F): 2,205 min. HRMS (ESI): calc. para C₁₄H₂₇N₂O₂SSi [M+H]⁺ m/z 315,156, encontrado 315,158. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 6,47 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,74-3,90 (m, 4H), 3,39-3,51 (m, 4H), 0,95 (s, 9H), 0,11 (s, 6H).

10

15

8B. 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-morfolinotiazol-5-carbaldehído

20

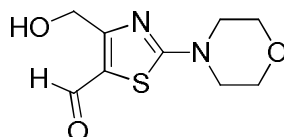
Una solución de 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)morfolina (0,400 g, 1,272 mmol) en THF anhidro (10 ml) se enfrió a -78 °C en atmósfera de nitrógeno y después se agregó gota a gota una solución de BuLi (1,6 M en hexanos, 1,11 ml, 1,780 mmol) durante 10 min. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min y después se agregó gota a gota DMF seco (0,591 ml, 7,63 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a -78 °C y después se calentó a temperatura ambiente. Después de que se completó la reacción (LC), se agregó NH₄Cl acuoso saturado (3 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 10 min a 20 °C, después se diluyó en DCM (50 ml) y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó y el residuo se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 12 g (60 a 100 % de DCM-hexanos) para obtener el producto del título en forma de un sólido de color amarillo brillante (0,20 g, 46 %). LCMS (APCI): calc. para C₁₅H₂₇N₂O₃SSi [M+H]⁺ m/z 343,14, encontrado 343,1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 10,22 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,78 - 3,83 (m, 4H), 3,56 - 3,63 (m, 4H), 0,94 (s, 9H), 0,14 (s, 6H).

25

30

88C. 4-(hidroximetil)-2-morfolinotiazol-5-carbaldehído

35



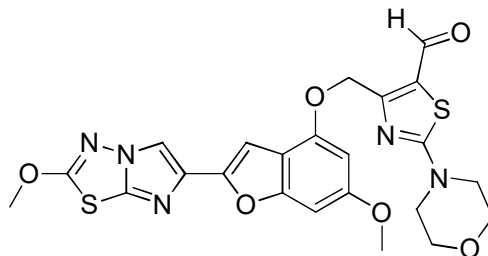
A una solución de 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-morfolinotiazol-5-carbaldehído (0,200 g, 0,584 mmol) en THF seco (5 ml), en atmósfera de N₂, se le agregó gota a gota TBAF (2,7 M en THF, 0,427 ml, 1,168 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ acuoso y salmuera y después se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 4 g (0 a 15 % de MeOH-DCM) para obtener el producto en forma de un sólido de color amarillo (0,102 g, 77 %). LCMS (APCI): calc. para C₉H₁₃N₂O₃S [M+H]⁺ m/z 229,06, encontrado 229,1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 9,88 (s, 1H), 4,84 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,78 - 3,87 (m, 4H), 3,59 - 3,68 (m, 4H), 2,77 (t, J = 5,1 Hz, 1H).

40

45

Ejemplo 88.

4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiidiazol[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-2-morfolinotiazol-5-carbaldehído



5

Se hicieron reaccionar 6-metoxi-2-(2-metoxiidiazol[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,139 g, 0,438 mmol) y 4-(hidroximetil)-2-morfolinotiazol-5-carbaldehído (0,100 g, 0,438 mmol), como se describe en el ejemplo 86. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo en bruto se suspendió en CH_3CN , se sometió a ultrasonido y se filtró. El sólido resultante se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 4 g (0 a 60 % de EtOAc-DCM). El material obtenido se suspendió en CH_3CN , se sometió a ultrasonido, se filtró y se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,100 g, 43 %). LC (Método C): 2,287 min. HRMS (ESI): calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 528,093, encontrado 528,0988. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 10,15 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,45 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,81 - 3,85 (m, 4H), 3,65 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H).

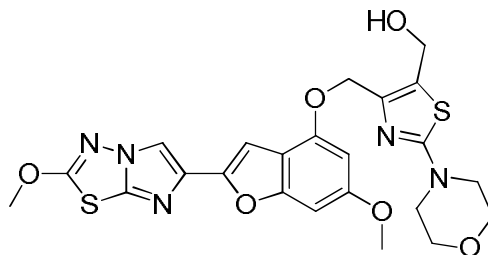
10

15

Ejemplo 89.

4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiidiazol[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-2-morfolinotiazol-5-il)metanol

20



25

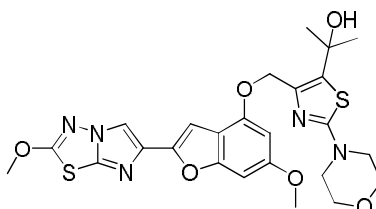
30

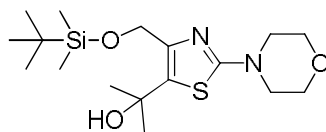
Una solución de 4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiidiazol[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-2-morfolinotiazol-5-carbaldehído (0,088 g, 0,167 mmol) en THF seco (10 ml) en un matraz de 50 ml, en atmósfera de nitrógeno se enfrió a 0°C y se trató con MeOH (6,75 μl , 0,167 mmol), seguido de LiBH_4 (3,63 mg, 0,167 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h antes de inactivarla con MeOH (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO_3 acuoso y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. El residuo se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 4 g (0 a 100 % de EtOAc-DCM) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,084 g, 95 %). LC (Método C): 2,062 min. HRMS (ESI): calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 530,109, encontrado 530,114. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 7,84 (s, 1H), 7,04 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,48 - 6,53 (m, 1H), 5,11 - 5,17 (m, 2H), 4,77 - 4,83 (m, 2H), 4,26 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,79 - 3,87 (m, 7H), 3,45 - 3,52 (m, 4H), 1,91 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H).

Ejemplo 91

2-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiidiazol[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-2-morfolinotiazol-5-il)propan-2-ol

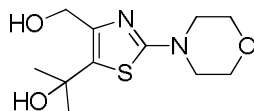
40

91A. 2-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-morfolinotiazol-5-il)propan-2-ol



5 Una solución de 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)morfolina (Ejemplo 88A, 0,100 g, 0,318 mmol) en THF seco (5 ml) se enfrió a -78 °C en atmósfera de nitrógeno y después se agregó gota a gota una solución de n-BuLi (1,26 M en hexanos, 0,454 ml, 0,572 mmol) durante 10 min. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min y después se agregó gota a gota acetona seca (1,0 ml, 13,62 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h más antes de inactivarla con NH₄Cl acuoso saturado (5 ml). La mezcla se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con salmuera y, después de concentrarla a presión reducida, el material en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 4 g (0 a 50 % de EtOAc-DCM) para obtener el producto deseado (0,040 g, 25 %) en forma de un aceite incoloro que se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método A): 2,072 min. LCMS (APCI): calc. para C₁₇H₃₃N₂O₃SSi [M+H]⁺ m/z 373,20, encontrado 373,20.

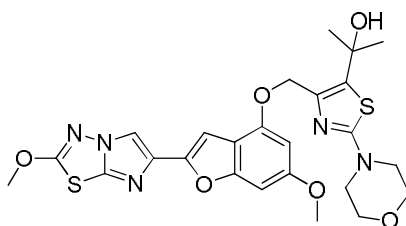
15 91B. 2-(4-(hidroximetil)-2-morfolinotiazol-5-il)propan-2-ol



20 A una solución de 2-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-morfolinotiazol-5-il)propan-2-ol (0,040 g, 0,107 mmol) en THF seco (2 ml), en atmósfera de N₂, se le agregó gota a gota trihidrofluoruro de trietilamina (0,105 ml, 0,644 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó después con DCM y la solución se lavó con NaHCO₃ acuoso, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 4 g (0 a 15 % de MeOH-DCM) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,019 g, 69 %). LCMS (APCI): calc. para C₁₁H₁₉N₂O₃S [M+H]⁺ m/z 259,104, encontrado 259,1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 4,70 (s, 2H), 3,76 - 3,83 (m, 4H), 3,36 - 3,43 (m, 4H), 3,07 (a. s., 1H), 2,94 (a. s., 1H), 1,63 (s, 6H).

Ejemplo 91.

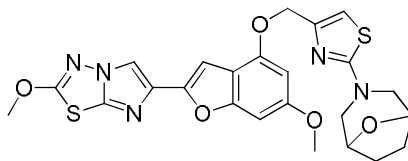
30 2-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiidiazol[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-2-morfolinotiazol-5-il)propan-2-ol



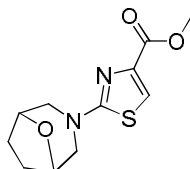
35 Se hicieron reaccionar 6-metoxi-2-(2-metoxiidiazol[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,023 g, 0,074 mmol) y 2-(4-(hidroximetil)-2-morfolinotiazol-5-il)propan-2-ol (0,019 g, 0,074 mmol), como se describe en el ejemplo 86. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se suspendió en CH₃CN, se sometió a ultrasonido y se filtró. El sólido resultante se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 4 g (0 a 70 % de EtOAc-DCM) y el material obtenido se suspendió en CH₃CN, se sometió a ultrasonido, se filtró y se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,005 g, 13 %). LC (Método C): 2,047 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₅H₂₈N₅O₆S₂ [M+H]⁺ m/z 558,140, encontrado 558,1482. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,84 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,68 - 6,72 (m, 1H), 6,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,78 - 3,84 (m, 4H), 3,41 - 3,47 (m, 4H), 2,89 (s, 1H), 1,64 (s, 6H).

45 Ejemplo 92

3-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiidiazol[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano



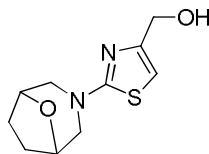
92A. 2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)tiazol-4-carboxilato de metilo



5

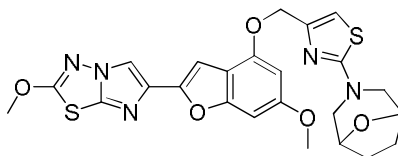
Una solución de biclomorfolina (0,52 ml, 4,75 mmol) en THF (10 ml) se trató con 2-bromotiazol-4-carboxilato de metilo (1,0 g, 4,24 mmol) y DIEA (1,66 ml, 9,50 mmol) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 18 h en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró después a presión reducida y el residuo se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 24 g (0 a 40 % de EtOAc-DCM) para obtener el producto deseado como una goma de color amarillo (0,740 g, 62 %). LCMS (APCI): calc. para C₁₁H₁₅N₂O₃S [M+H]⁺ m/z 255,07, encontrado 255,1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,48 (s, 1H), 4,48 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 3,37 (dd, J = 11,9, 2,5 Hz, 2H), 1,98 - 2,07 (m, 2H), 1,86 - 1,94 (m, 2H).

15 92B. (2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)tiazol-4-il)metanol



Una solución de 2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)tiazol-4-carboxilato de metilo (0,740 g, 2,91 mmol) en THF seco (15 ml) en un matraz de 50 ml en atmósfera de nitrógeno se enfrió a 0 °C y se trató con LiBH₄ (0,127 g, 5,82 mmol) y después con MeOH (0,24 ml, 5,82 mmol). Después de 10 min a 0 °C, el baño se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó después con MeOH (10 ml), se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM y se secó sobre MgSO₄. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 24 g (0 a 15 % de MeOH-DCM) para obtener el alcohol del título (0,60 g, 91 %) en forma de un aceite incoloro que se solidificó en reposo al vacío para obtener un sólido de color blanco. LCMS (APCI): calc. para C₁₀H₁₅N₂O₂S [M+H]⁺ m/z 227,08, encontrado 227,1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 6,41 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,02 (dt, J = 12,2, 6,2 Hz, 2H), 3,49 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,30 (dd, J = 12,1, 2,0 Hz, 2H), 2,78 (a. s., 1H), 1,96 - 2,03 (m, 2H), 1,88 - 1,92 (m, 2H).

30 Ejemplo 92. 3-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano

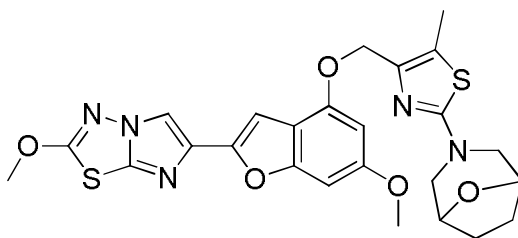
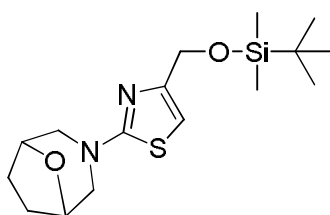


Se hicieron reaccionar 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,070 g, 0,22 mmol) y (2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)tiazol-4-il)metanol (0,055 g, 0,24 mmol), como se describe en el ejemplo 86. El material crudo se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 4 g (0 a 45 % de EtOAc-DCM) y el material obtenido se trituró con CH₃CN para obtener el compuesto del título en forma de un sólido color crema (0,032 g, 28 %). LC (Método C): 2,262 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₄H₂₄N₅O₅S₂ [M+H]⁺ m/z 526,114, encontrado 526,124. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,42 (a. s., 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,47 (d, J = 11,7 Hz, 3H), 3,14 - 3,19 (m, 3H), 1,86 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 1,76 - 1,80 (m, 2H).

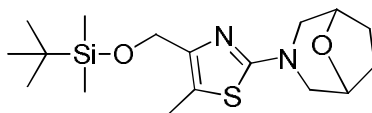
45 Ejemplo 93

3-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metil)tiazol-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo-

[3.2.1]-octano

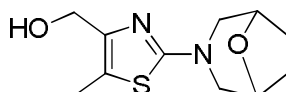
5 93A. 3-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano

10 A una solución de (2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)tiazol-4-il)metanol (0,490 g, 2,165 mmol) en DMF (10 ml) enfriada a 0 °C en atmósfera de N₂, se le agregó TBDMS-Cl (0,653 g, 4,33 mmol) y después imidazol (0,339 g, 4,98 mmol). La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente durante 10 min y se agitó a la misma temperatura durante 18 h. Después la mezcla se volvió a enfriar a 0 °C y se agregó EtOH (2 ml). Después de 10 min, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y después se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 12 g (0 a 20 % de EtOAc-DCM) para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro (0,70 g, 95 %). LCMS (APCI): calc. para C₁₆H₂₉N₂O₂SSi [M+H]⁺ m/z 341,16, encontrado 341,2. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 6,30 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,32 - 4,37 (m, 2H), 3,38 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,18 (dd, J = 11,7, 2,3 Hz, 2H), 1,84 - 1,91 (m, 2H), 1,76 - 1,83 (m, 2H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

20 93B. 3-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano

25 Una solución de 3-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (0,700 g, 2,055 mmol) en THF anhidro (20 ml) se enfrió a -78 °C en atmósfera de nitrógeno y se agregó gota a gota una solución de BuLi (1,6 M en hexanos, 2,70 ml, 4,32 mmol) durante 10 min. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min y después se trató gota a gota con yodometano (0,257 ml, 4,11 mmol). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente antes de inactivarla con NH₄Cl acuoso saturado (5 ml). Después de agitarla durante 10 min, la mezcla se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó, y el residuo se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 24 g (0 a 40 % de EtOAc-DCM) para obtener el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (0,514 g, 71 %). LCMS (APCI): calc. para C₁₇H₃₁N₂O₂SSi [M+H]⁺ m/z 355,18, encontrado 355,2. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 4,55 - 4,61 (m, 2H), 4,40 - 4,47 (m, 2H), 3,44 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 3,24 (dd, J = 12,1, 2,3 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,93 - 2,01 (m, 2H), 1,85 - 1,93 (m, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

35 93C. (2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-5-metiltiazol-4-il)metanol

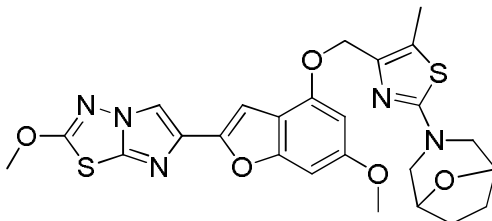


40 A una solución de 3-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (0,514 g, 1,450 mmol) en THF seco (10 ml), en atmósfera de N₂, se le agregó gota a gota trihidrofluoruro de trietilamina (1,3 ml, 7,98 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó después con MeOH y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 12 g (0 a 15 % de MeOH-DCM) para obtener producto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,278 g, 80 %). LCMS (APCI): calc. para C₁₁H₁₇N₂O₂S [M+H]⁺ m/z 241,09, encontrado 241,1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 4,35 - 4,41 (m, 4H), 3,62 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 3,10 (dd, J = 12,1,

2,3 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,86 - 1,94 (m, 2H), 1,79 - 1,86 (m, 2H).

Ejemplo 93. 3-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b]tiadiazol-6-il) benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo-[3.2.1]-octano

5



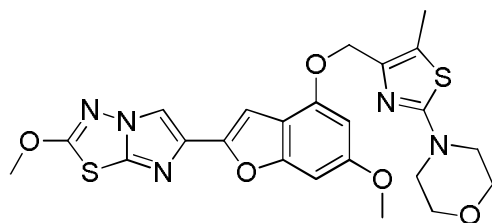
Se hicieron reaccionar 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,070 g, 0,22 mmol) y (2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-5-metiltiazol-4-il)metanol (0,058 g, 0,24 mmol), como se describe en el ejemplo 86. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se suspendió en CH₃CN, se sometió a ultrasonido y se filtró. El sólido resultante se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 4 g (0 a 70 % de EtOAc-DCM) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,056 g, 47 %). LC (Método C): 2,182 min. LCMS (APCI): calc. para C₂₅H₂₆N₅O₅S₂ [M+H]⁺ m/z 540,130, encontrado 540,1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8,33 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,37 (a. s., 2H), 4,17 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,37 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,08 (dd, J = 11,8, 2,2 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,78 - 1,87 (m, 2H), 1,68 - 1,78 (m, 2H).

10

15

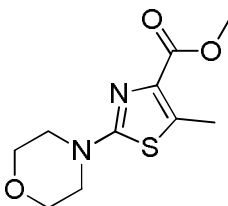
Ejemplo 94

20 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)morfolina



25

94A. 5-metil-2-morfolinotiazol-4-carboxilato de metilo



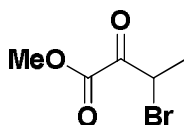
30

Una solución de 2-bromo-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo (2,80 g, 11,86 mmol) y morfolina (4,5 ml, 51,7 mmol) en THF (10 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Los volátiles se retiraron después a presión reducida y el producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 40 g (0 a 40 % de EtOAc-DCM), para obtener el compuesto del título (2,20 g, 77 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (APCI): calc. para C₁₀H₁₅N₂O₃S [M+H]⁺ m/z 243,07, encontrado 243,1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 3,89 (s, 3H), 3,77-3,83 (m, 4H), 3,41-3,47 (m, 4H), 2,64 (s, 3H).

35

De manera alternativa, el ejemplo 94A, 5-metil-2-morfolinotiazol-4-carboxilato de metilo, se preparó de la siguiente manera:

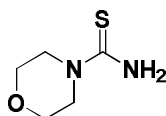
94AA. 3-bromo-2-oxobutanoato de metilo



40

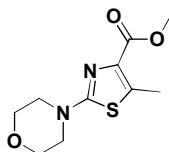
En un matraz de fondo redondo, de 4 bocas, de 5 l equipado con un agitador mecánico, un termopar de temperatura, un condensador y un embudo de adición de 1 l, se cargó bromuro de cobre (II) (962 g, 4310 mmol) y acetato de etilo (2 l). Se agregó gota a gota una solución de 2-cetobutirato de metilo (250 g, 2150 mmol) en CHCl_3 (828 ml). Se conectó un depurador (400 ml de NaOH 1 N) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo (75 °C). La reacción comenzó de color verde oscuro y; a medida que se siguió calentándola, se tornó verde claro con formación de un precipitado de color blanco. Después de una hora a reflujo, la RMN indicó que la reacción estaba completa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de CELITE®. El filtrado se concentró hasta convertirse en un aceite, se disolvió en cloruro de metileno (500 ml) y se filtró de nuevo a través de CELITE®. El filtrado después se hizo pasar a través de una almohadilla de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo. La concentración del filtrado produjo el bromocetoéster del título (399 g, 2040 mmol, 95 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,18 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,83 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

94AAA. Morfolin-4-carbotioamida



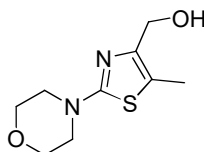
A una solución de morfolina (199 g, 2280 mmol) en CHCl_3 (1 l), se le agregó gota a gota isotiocianatotrimetilsilano (150 g, 1140 mmol). Casi de inmediato, se formó un precipitado de color blanco y la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se filtró después y el sólido resultante se lavó con más CHCl_3 y se secó al vacío para obtener la tiourea del título en forma de un sólido de color blanco. (137 g, 937 mmol, 82 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,81 - 3,71 (m, 2H), 3,17 - 3,08 (m, 2H).

94A. 5-metil-2-morfolinotiazol-4-carboxilato de metilo



A una solución de morfolin-4-carbotioamida (Ejemplo 94AAA, 175 g, 1200 mmol) en metanol (500 ml), se le cargó 3-bromo-2-oxobutanoato de metilo (Ejemplo 94AA, 233 g, 1200 mmol). La reacción se calentó después a reflujo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice. El tiazol del título (206 g, 850 mmol, 71 %) se aisló en forma de un aceite de color amarillo. (Véase el procedimiento descrito anteriormente para los datos analíticos).

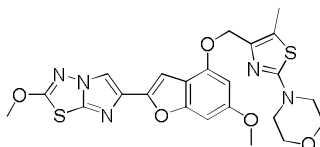
94B. (5-metil-2-morfolinotiazol-4-il)metanol



El compuesto se preparó de acuerdo con el protocolo descrito para el ejemplo 92B. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 24 g (0 a 50 % de EtOAc-DCM) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,086 g, 51 %). LCMS (APCI): calc. para $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 215,08, encontrado 215,1. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 4,48 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H), 3,77-3,83 (m, 4H), 3,37-3,43 (m, 4H), 2,30 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 94.

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

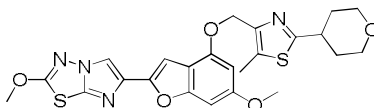


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el protocolo descrito para el ejemplo 86. El producto en bruto se

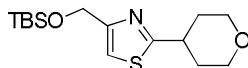
purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 4 g (0 a 40 % de EtOAc-DCM) y el sólido obtenido se suspendió en MeOH, se sometió a ultrasonido, se filtró y se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,094 g, 53 %). LC (Método C): 2,314 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{23}H_{24}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 514,122, encontrado 514,126. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7,83 (s, 1H), 7,06 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,78-3,84 (m, 4H), 3,39-3,46 (m, 4H), 2,37 (s, 3H).

Ejemplo 95

- 10 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((5-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

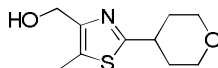


- 15 95A. 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol



20 A una solución de (2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol (0,075 g, 0,376 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente, se le agregó imidazol (0,0384 g, 0,565 mmol) y después *tert*-butilclorodimetilsilano (0,071 g, 0,470 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se inactivó con metanol y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Isco, cartucho de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en diclorometano (de 0 a 50 %) para obtener el compuesto puro del título (0,102 g, 86 %). LC (Método A): 2,416 min. LCMS (APCI) calc. para $C_{15}H_{28}NO_2SSi$ $[M+H]^+$ m/z 314,16, encontrado 314,2. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 0,11 (s, 6H), 0,94 (s, 9H), 1,82-1,94 (m, 2H), 1,99-2,07 (m, 2H), 3,16-3,26 (m, 1H), 3,53 (td, $J = 2,5, 11,7$ Hz, 2H), 4,02-4,09 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 7,06 (s, 1H).

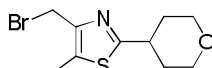
- 30 95B. (5-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol



35 A una solución de 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol (1,38 g, 4,40 mmol) en THF seco (50 ml), a -78 °C en atmósfera de nitrógeno, se le agregó gota a gota *n*-BuLi (1,5 M en hexanos, 4,40 ml, 6,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a la misma temperatura antes de que se agregara yoduro de metilo (0,826 ml, 13,20 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a -20 °C durante 2 h y después se inactivó con metanol y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto obtenido se disolvió en diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El producto en bruto (1,44 g, 100 %) se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método A): 2,648 min. LCMS (APCI): calc. para $C_{16}H_{30}NO_2SSi$ $[M+H]^+$ m/z 328,18, encontrado 328,2.

45 A una solución de 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol (1,44 g, 4,40 mmol) en THF (30 ml) a temperatura ambiente, se le agregó TBAF (75 % de solución en agua, 2,381 ml, 6,60 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después se agregó otro equivalente de TBAF (75 % de solución en agua, 1,587 ml, 4,40 mmol) y después la agitación continuó durante 3 h más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua y el producto se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Isco, cartucho de 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en diclorometano (0 a 100 %) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,782 g, 83 %). LC (Método A): 1,255 min. LCMS (APCI): calc. para $C_{10}H_{16}NO_2S$ $[M+H]^+$ m/z 214,09, encontrado 214,2. RMN 1H ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ ppm: 1,59-1,72 (m, 2H), 1,85-1,94 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 3,08-3,20 (m, 1H), 3,43 (td, $J = 1,6, 11,3$ Hz, 2H), 3,87-3,93 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,98 (a s, 1H).

- 55 95C. 4-(bromometil)-5-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol

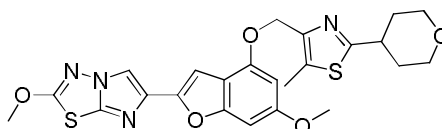


A una solución de (5-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol (250 mg, 1,172 mmol) en diclorometano

(25 ml) enfiada a 0°C, se le agregó tribromofosfina (0,055 ml, 0,586 mmol). Después de agitar durante 5 min, se retiró el baño de enfriamiento y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Isco, cartucho de 12 g) eluyendo con una mezcla de acetato de etilo en diclorometano (1:1) para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco (0,285 g, 88 %). LC (Método A): 1,828 min. LCMS (APCI): calc. para C₁₀H₁₅BrNOS [M+H]⁺ m/z 276,01, encontrado 276,0. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 1,58-1,72 (m, 2H), 1,87-1,96 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,43 (td, J = 2,0, 11,3 Hz, 2H), 3,87-3,94 (m, 2H), 4,70 (s, 2H).

Ejemplo 95.

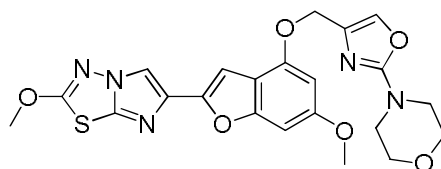
2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((5-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



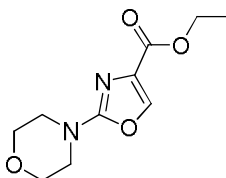
A una solución de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,060 g, 0,189 mmol) y 4-(bromometil)-5-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol (0,055 g, 0,199 mmol) en DMF (5 ml), en atmósfera de nitrógeno, se le agregó carbonato de potasio (0,065 g, 0,473 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,25 h. La mezcla de reacción en bruto se disolvió con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Isco, cartucho de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en diclorometano (de 0 a 50 %). El sólido de color blanco obtenido se trituró en acetonitrilo para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,050 g, 52 %). LC (Método A): 2,348 min. LCMS (ESI): calc. para C₂₄H₂₅N₄O₅S₂ [M+H]⁺ m/z 513,1266, encontrado 513,1299. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 1,62-1,75 (m, 2H), 1,91-1,98 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,45 (td, J = 1,6, 11,3 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,87-3,94 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).

Ejemplo 96

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

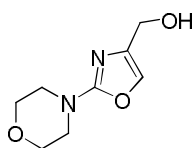


96A. 2-morfolinooxazol-4-carboxilato de etilo



A una solución de morfolina (1,5 ml, 17,22 mmol) en THF seco (10 ml), se le agregó 2-bromooxazol-4-carboxilato de etilo (1,00 g, 4,55 mmol). Después, la mezcla se calentó a 95 °C durante 18 h en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el material en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 24 g (0 a 60 % de EtOAc-DCM) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,02 g, 99 %). LCMS (APCI): calc. para C₁₀H₁₅N₂O₄ [M+H]⁺ m/z 227,10, encontrado 227,1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,80 (s, 1H), 4,36 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,73- 3,81 (m, 4H), 3,51- 3,59 (m, 4H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

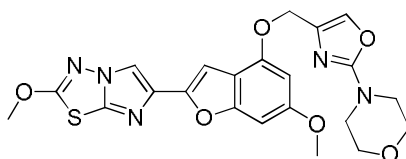
96B. (2-morfolinooxazol-4-il)metanol



El compuesto se preparó a partir de 2-morfolinooxazol-4-carboxilato de etilo (1,029 g, 4,55 mmol) usando el protocolo descrito en el ejemplo 92B. La mezcla del producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 12 g (0 a 15 % de MeOH-DCM) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,354 g, 42 %). LCMS (APCI): calc. para $C_8H_{13}N_2O_3$ $[M+H]^+$ m/z 185,09, encontrado 185,1. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7,18 (s, 1H), 4,48 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,73-3,82 (m, 4H), 3,44-3,54 (m, 4H), 2,65 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H).

10 Ejemplo 96.

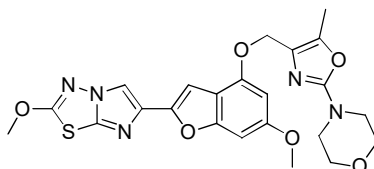
4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)oxazol-2-il)morfolina



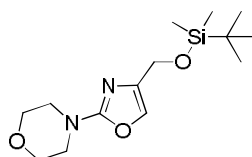
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para el ejemplo 86. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 4 g (0 a 80 % de EtOAc-DCM), y el material obtenido se suspendió en CH_3CN , se sometió a ultrasonido, se filtró y se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,060 g, 56 %). LC (Método C): 2,173 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{22}H_{22}N_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z 483,129, encontrado 484,132. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7,84 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,43 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,77-3,82 (m, 4H), 3,50-3,55 (m, 4H).

25 Ejemplo 97

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

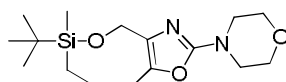


30 97A. 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)oxazol-2-il)morfolina



35 El compuesto del título se preparó a partir de (2-morfolinooxazol-4-il)metanol (0,250 g, 1,36 mmol) usando el protocolo descrito para el ejemplo 92C. La mezcla del producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 12 g (0 a 15 % de MeOH-DCM) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,354 g, 42 %). LCMS (APCI): calc. para $C_{14}H_{27}N_2O_3Si$ $[M+H]^+$ m/z 299,17, encontrado 299,2. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7,11 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 3,74-3,81 (m, 4H), 3,44-3,50 (m, 4H), 0,91-0,95 (m, 9H), 0,12 (s, 6H).

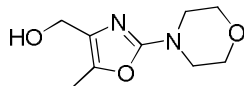
40 97B. 4-(4-(((*tert*-butil(etil)(metil)silil)oxi)metil)-5-metiloxazol-2-il)morfolina



45 El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)oxazol-2-il)morfolina (0,296 g,

0,99 mmol) de acuerdo con el protocolo descrito en el ejemplo 93B. La mezcla del producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 12 g (0 a 60 % de EtOAc-DCM) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,127 g, 32 %). LCMS (APCI): calc. para $C_{16}H_{31}N_2O_3Si$ $[M+H]^+$ m/z 327,20, encontrado 327,2. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 4,53 (s, 2H), 3,73-3,80 (m, 4H), 3,39-3,46 (m, 4H), 2,24 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 0,97-1,04 (m, 3H), 0,91 - 0,96 (m, 9H), 0,73 (s, 1H), 0,60 (s, 1H), 0,11 (s, 3H).

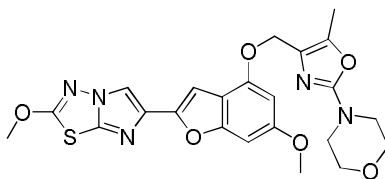
97C. (5-metil-2-morfolinooxazol-4-il)metanol



El compuesto del título se preparó a partir de 4-4(((*tert*-butil(etil)(metil)silil)oxi)metil)-5-metiloxazol-2-il)morfolina (0,124 g, 0,38 mmol) de acuerdo con el protocolo descrito en el ejemplo 93C. La mezcla del producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 4 g (0 a 15 % de MeOH-DCM) para obtener un aceite que se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con HCl 1 N (2 x 30 ml). La capa acuosa se basificó con Na_2CO_3 sólido a pH 8 y después se volvió a extraer con DCM (5 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener el producto deseado en forma de la base libre (0,035 g, 34 %). LCMS (APCI): calc. para $C_9H_{15}N_2O_3$ $[M+H]^+$ m/z 199,11, encontrado 199,1. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 4,42 (a s, 2H), 3,74-3,81 (m, 4H), 3,41-3,48 (m, 4H), 2,18-2,26 (m, 4H).

Ejemplo 97.

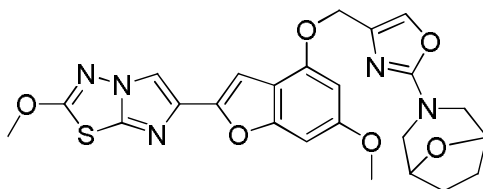
4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiloxazol-2-il)morfolina



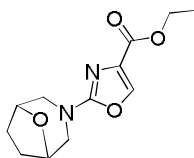
Se hicieron reaccionar 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,042 g, 0,13 mmol) y (2-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-5-metiloxazol-4-il)metanol (0,026 g, 0,13 mmol), como se describe en el ejemplo 86. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se suspendió en CH_3CN , se sometió a ultrasonido y se filtró. El sólido resultante se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 4 g (0 a 70 % de EtOAc-DCM) y el material obtenido se suspendió en CH_3CN , se sometió a ultrasonido, se filtró y se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,022 g, 34 %). LC (Método C): 2,126 min. LCMS (APCI): calc. para $C_{23}H_{24}N_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z 498,14, encontrado 498,1. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7,84 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,77-3,81 (m, 4H), 3,45-3,50 (m, 4H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 98

3-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)oxazol-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano



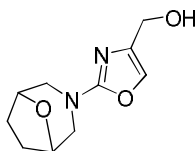
98A. 2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)oxazol-4-carboxilato de etilo



A una solución de 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (0,292 ml, 2,65 mmol) en THF (10 ml), se le agregó 2-

bromooxazol-4-carboxilato de etilo (0,583 g, 2,65 mmol) seguido de DIEA (0,926 ml, 5,30 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción enfriada se concentró después a presión reducida y el residuo en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 24 g (0 a 45 % de EtOAc-DCM) para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (0,592 g, 89 %). LCMS (APCI): calc. para C₁₂H₁₇N₂O₄ [M+H]⁺ m/z 253,11, encontrado 253,1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,78 (s, 1H), 4,43 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 4,35 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,66 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,34 (dd, J = 12,3, 2,2 Hz, 2H), 1,92-2,04 (m, 2H), 1,84-1,92 (m, 2H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

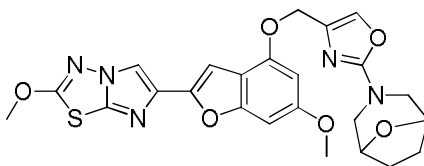
98B. (2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)oxazol-4-il)metanol



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)oxazol-4-carboxilato de etilo de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 92B. La mezcla del producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 4 g (0 a 15 % de MeOH-DCM) y el material obtenido se suspendió en MeOH, se sometió a ultrasonido, se filtró y se secó para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,382 g, 77 %). LCMS (APCI): calc. para C₁₀H₁₅N₂O₃ [M+H]⁺ m/z 211,11, encontrado 211,1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,35 (s, 1H), 4,98 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,34-4,40 (m, 2H), 4,20 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,45 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 3,10 (dd, J = 12,1, 2,3 Hz, 2H), 1,79-1,89 (m, 2H), 1,71 - 1,79 (m, 2H).

Ejemplo 98.

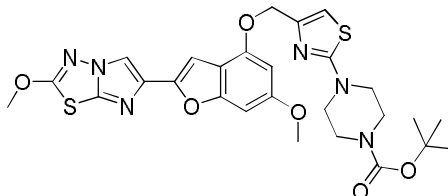
3-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)oxazol-2-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano



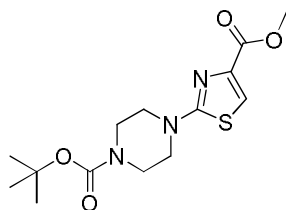
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 92B. La mezcla del producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 12 g (0 a 80 % de EtOAc-DCM) y el material obtenido se suspendió de nuevo en CH₃CN, se sometió a ultrasonido, se filtró y se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,046 g, 41 %). LC (Método C): 2,218 min. LCMS (APCI): calc. para C₂₄H₂₄N₅O₆S [M+H]⁺ m/z 510,15, encontrado 510,2. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,30 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,32 (a s, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,43 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 3,09 (dd, J = 12,1, 2,0 Hz, 2H), 1,74-1,84 (m, 2H), 1,66-1,74 (m, 2H).

Ejemplo 99

4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

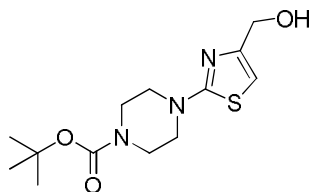


99A. 2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxilato de metilo



A una solución de piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,77 g, 20,26 mmol) en MeOH (40 ml), se le agregó 2-bromotiazol-4-carboxilato de metilo (1,50 g, 6,75 mmol), seguido de DIEA (6,25 ml, 35,8 mmol). Después la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h en atmósfera de N₂. La mezcla enfriada se concentró después a presión reducida y el residuo se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 40 g (0 a 30 % de EtOAc-DCM) para obtener el producto en forma de un sólido color crema (0,579 g, 26 %). LCMS (APCI): calc. para C₁₄H₂₂N₃O₄S [M+H]⁺ m/z 328,13, encontrado 328,2. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,50 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,55 (a s, 8H), 1,47-1,51 (m, 9H).

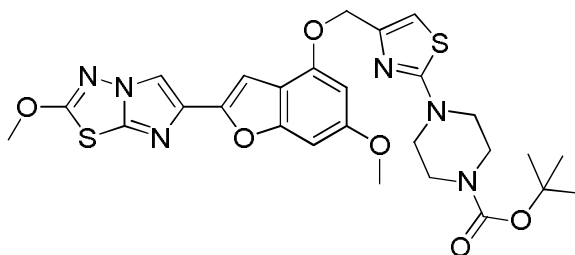
99B. 2-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)thiazol-4-carboxilato de metilo



El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 92. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 24 g (0 a 20 % de MeOH-DCM) para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (0,494 g, 93 %). LCMS (APCI): calc. para C₁₃H₂₂N₃O₃S [M+H]⁺ m/z 300,13, encontrado 300,1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 6,45 (s, 1H), 4,56 (a s, 2H), 3,53-3,61 (m, 4H), 3,49 (a s, 4H), 3,35-3,44 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

Ejemplo 99.

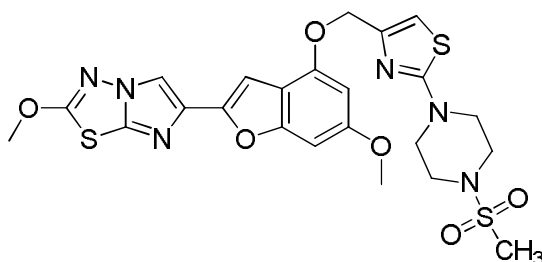
4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)thiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 86 y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (0,339 g, 38 %). LC (Método C): 1,602 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₇H₃₁N₆O₆S₂ [M+H]⁺ m/z 599,175, encontrado 599,177. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,59 (d, J = 5,5 Hz, 4H), 3,55 (a s, 4H), 1,49 (s, 9H).

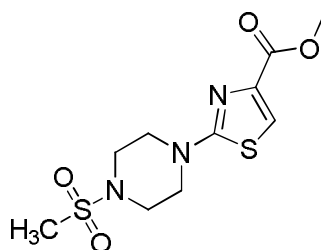
Ejemplo 100

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



100A. 2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxilato de metilo

5



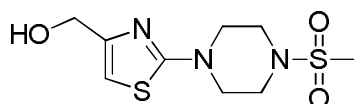
10

15

A una solución de 2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxilato de metilo (0,20 g, 0,61 mmol) en DCM (5 ml), se le agregó ácido trifluoroacético (2 ml, 26 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró a presión reducida y el residuo en bruto se usó tal cual en la siguiente etapa. La sal de TFA de 2-(piperazin-1-il)tiazol-4-carboxilato de metilo resultante (0,32 g, 0,94 mmol) se disolvió en DCM (10 ml), se trató con trietilamina (1,10 ml, 7,92 mmol) y se agitó a 25 °C durante 5 min. Después la mezcla se enfrió a 0 °C, se agregó cloruro de metansulfonylo (0,10 ml, 1,29 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 4 h antes de agitarla durante una noche a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó después con DCM, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 24 g (0 a 35 % de EtOAc-DCM) para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,281, 98 %). LCMS (APCI): calc. para C₁₀H₁₆N₃O₄S₂ [M+H]⁺ m/z 306,06, encontrado 306,1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,49-7,53 (m, 1H), 3,85-3,91 (m, 3H), 3,63-3,72 (m, 4H), 3,30-3,39 (m, 4H), 2,80 (s, 3H).

20

100B. (2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)tiazol-4-il)metanol



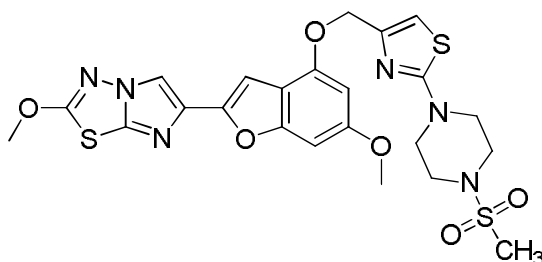
25

El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 92B. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 24 g (0 a 20 % de MeOH-DCM) para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (0,215 g, 84%). LCMS (APCI): calc. para C₉H₁₆N₃O₃S₂ [M+H]⁺ m/z 278,06, encontrado 278,1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 6,50 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,80 (a s, 3H), 3,55-3,69 (m, 1H), 3,39-3,48 (m, 4H), 3,33-3,39 (m, 1H), 2,80-2,88 (m, 3H).

30

Ejemplo 100.

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



35

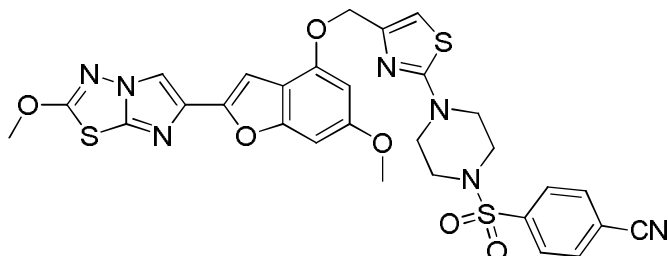
El compuesto del título se preparó y se purificó de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 86 y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (0,038 g, 30 %). LC (Método C): 2,225 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₃H₂₅N₆O₆S₃ [M+H]⁺ m/z 577,0998, encontrado 577,1017. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,00 (s,

1H), 6,98 (s, 1H), 6,82 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,51-3,58 (m, 4H), 3,21-3,28 (m, 4H), 2,92 (s, 3H).

Ejemplo 101

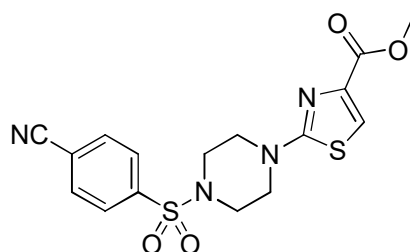
5

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



10

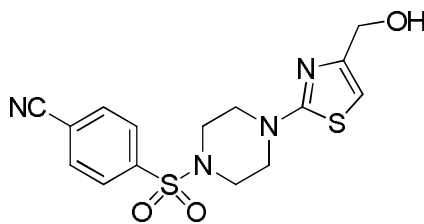
101A. 2-(4-((4-cianofenil)sulfonyl)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxilato de metilo



15 El compuesto se preparó usando el procedimiento descrito en el ejemplo 100A anterior. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 24 g (0 a 40 % de EtOAc-DCM) para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,222 g, 93 %). LCMS (APCI): calc. para $C_{16}H_{17}N_4O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 393,07, encontrado 393,1. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7,83-7,93 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 3,87-3,91 (m, 3H), 3,66-3,73 (m, 3H), 3,57-3,62 (m, 1H), 3,16-3,25 (m, 4H).

20

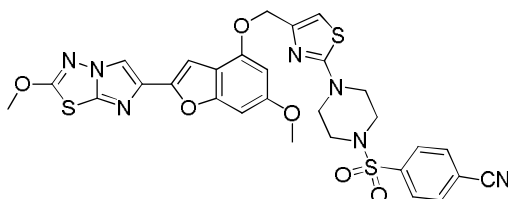
101B. 4-((4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)piperazin-1-il)sulfonyl)benzonitrilo



25 El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 92B. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 24 g (0 a 15 % de MeOH-DCM) para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,103 g, 50 %). LCMS (APCI): calc. para $C_{15}H_{17}N_4O_3S_2$ $[M+H]^+$ m/z 365,06, encontrado 365,1. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7,83-7,95 (m, 4H), 6,47 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,84 (a s, 3H), 3,54-3,67 (m, 1H), 3,23-3,31 (m, 3H), 3,15-3,22 (m, 1H).

30

Ejemplo 101. 4-((4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)piperazin-1-il)sulfonyl)benzonitrilo



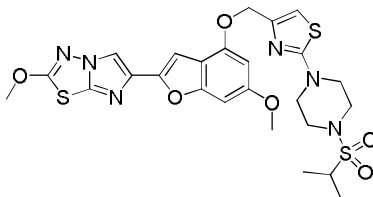
35

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 86. El producto en bruto

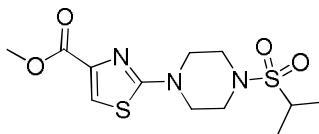
se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 4 g (0 a 60 % de EtOAc-DCM) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido color crema (0,051 g, 41 %). LC (Método C): 2,339 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{29}H_{26}N_7O_6S_3$ $[M+H]^+$ m/z 664,1107, encontrado 664,1118. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7,83-7,94 (m, 5H), 7,20 (s, 1H), 6,69 (s, 2H), 6,42 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (a s, 4H), 3,23-3,30 (m, 4H).

Ejemplo 102

6-(4-((2-(4-(isopropilsulfonyl)piperazin-1-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzo-furan-2-il)-2-metoximidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

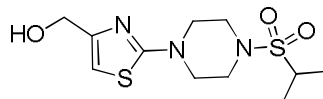


102A. 2-(4-(isopropilsulfonyl)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxilato de metilo



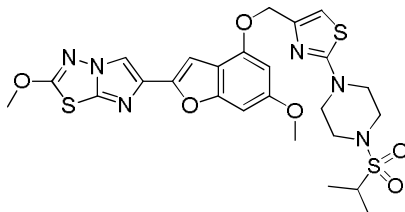
El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 100A. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 24 g (0 a 55% de EtOAc-DCM) para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,080 g, 56 %). LCMS (APCI): calc. para $C_{12}H_{20}N_3O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 334,08, encontrado 334,1. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7,53 (s, 1H), 3,89-3,94 (m, 3H), 3,64-3,70 (m, 3H), 3,46-3,58 (m, 5H), 3,17-3,27 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H).

102B. (2-(4-(isopropilsulfonyl)piperazin-1-il)tiazol-4-il)metanol



El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 92B. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 4 g (0 a 15 % de MeOH-DCM) para obtener el producto deseado en forma de una espuma de color blanco (0,070 g, 96 %). LCMS (APCI): calc. para $C_{11}H_{20}N_3O_3S_2$ $[M+H]^+$ m/z 306,09, encontrado 306,1. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 6,49 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,81 (a s, 3H), 3,46-3,63 (m, 5H), 3,15-3,29 (m, 1H), 1,61 (a s, 1H), 1,37 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

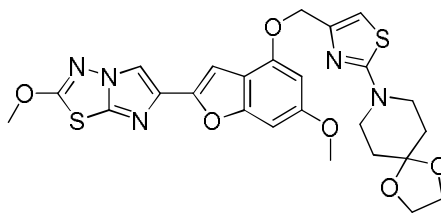
Ejemplo 102. 6-(4-((2-(4-(isopropilsulfonyl)piperazin-1-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoximidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 86. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 4 g (0 a 60 % de EtOAc-DCM) para obtener compuesto del título en forma de un sólido color crema (0,082 g, 71 %). LC (Método C): 2,266 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{25}H_{29}N_6O_6S_3$ $[M+H]^+$ m/z 605,1311, encontrado 605,1327. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8,36 (s, 1H), 6,98 (d, $J = 3,5$ Hz, 2H), 6,80-6,84 (m, 1H), 6,56 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,45-3,50 (m, 4H), 3,36-3,39 (m, 4H), 3,29 (s, 1H), 1,23 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

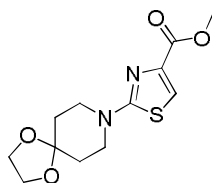
Ejemplo 103

8-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano



5

103A. 2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)tiazol-4-carboxilato de metilo

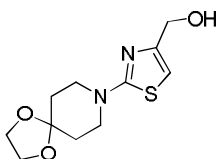


10

El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 92A. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 24 g (0 a 55 % de EtOAc-DCM) para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro (0,416 g, 65 %). LCMS (APCI): calc. para $C_{12}H_{17}N_2O_4S$ $[M+H]^+$ m/z 285,09, encontrado 285,1. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7,46 (s, 1H), 4,00 (s, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,64-3,73 (m, 4H), 1,77-1,86 (m, 4H).

15

103B. (2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)tiazol-4-il)metanol

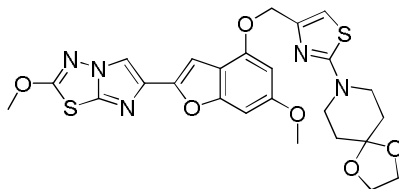


20

El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 92B. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 4 g (0 a 15 % de MeOH-DCM) para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro (0,124 g, 69 %). LCMS (APCI): calc. para $C_{11}H_{17}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 257,10, encontrado 257,1. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 6,39 (s, 1H), 4,55 (a s, 2H), 3,99-4,02 (m, 5H), 3,65-3,73 (m, 4H), 1,81 - 1,88 (m, 4H).

25

Ejemplo 103. 8-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano



30

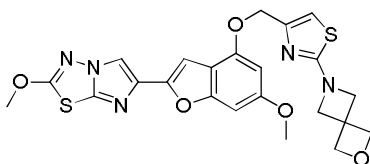
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 86. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una REDISEP® de 4 g (0 a 50 % de EtOAc-DCM) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido color crema (0,083 g, 38 %). LC (Método C): 2,395 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{25}H_{26}N_5O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 556,1325, encontrado 556,1352. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,68-6,73 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,46 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,25 (a s, 2H), 4,21 (s, 3H), 4,01 (s, 4H), 3,83-3,86 (m, 3H), 3,78 (a. s., 3H), 1,84-1,92 (m, 4H).

35

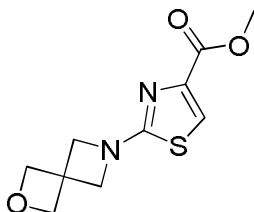
Ejemplo 104

40

6-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano



104A. 2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)thiazol-4-carboxilato de metilo

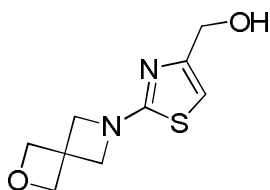


5

El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 92A. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 24 g (0 a 100% de EtOAc-DCM) para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,145 g, 34 %). LCMS (APCI): calc. para $C_{10}H_{13}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 241,06, encontrado 241,1. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7,51 (s, 1H), 4,85 (s, 4H), 4,30 (s, 4H), 3,90 (s, 3H).

10

104B. (2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)thiazol-4-il)metanol

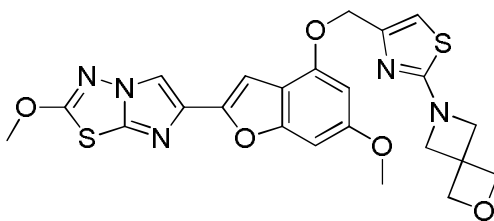


15

El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 92B. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después la mezcla se concentró a presión reducida, se disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso, agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó. El producto se aisló en forma de una goma de color blanco (0,053 g, 41 %). RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 6,45-6,47 (m, 1H), 4,85-4,86 (m, 4H), 4,56 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,24 (s, 4H), 2,11 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H).

20

Ejemplo 104. 6-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)thiazol-2-il)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano



25

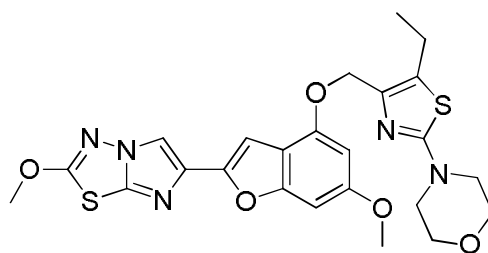
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 86. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 4 g (0 a 100 % de EtOAc-DCM) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,070 g, 62 %). LC (Método C): 2,081 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{23}H_{22}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 512,1062, encontrado 512,1067. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,41 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,87 (s, 4H), 4,27 (s, 4H), 4,22 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

30

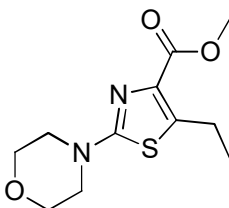
Ejemplo 105

35

4-(5-etil-4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)thiazol-2-il)morfolina



105A. 5-etil-2-morfolinotiazol-4-carboxilato de metilo

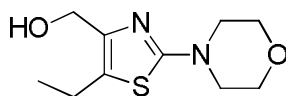


5

El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 92A. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 12 g (0 a 50 % de EtOAc-DCM) para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,349 g, 68 %). LCMS (APCI): calc. para $C_{11}H_{17}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 257,09, encontrado 257,1. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 3,88 (s, 3H), 3,75 - 3,85 (m, 4H), 3,41 - 3,50 (m, 4H), 3,14 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

10

105B. (5-etil-2-morfolinotiazol-4-il)metanol

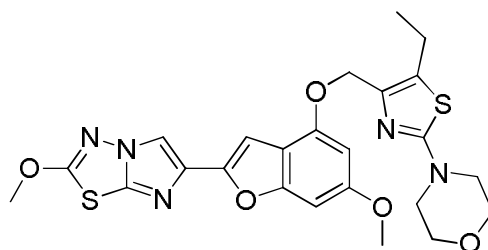


15

El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 92B. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después la mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con DCM, se lavó con $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó. El residuo se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 12 g (0 a 15 % de MeOH-DCM) para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,235 g, 76 %). LCMS (APCI): calc. para $C_{10}H_{17}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ 229,10, encontrado 229,1. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 4,48 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,77-3,85 (m, 4H), 3,37-3,46 (m, 4H), 2,68 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,25 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 1,22 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

20

25 Ejemplo 105. 4-(5-etil-4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)morfolina



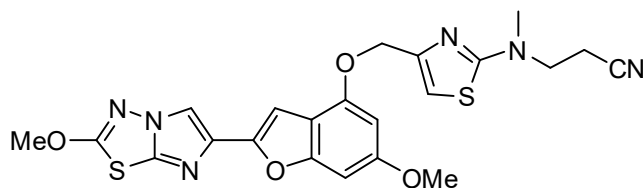
30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 86. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 4 g (0 a 60 % de EtOAc-DCM), y el sólido obtenido se suspendió en CH_3CN , se sometió a ultrasonido, se filtró y se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,086 g, 74 %). LC (Método C): 2,263 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{24}H_{26}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 528,1375, encontrado 528,1374. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7,83 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,69 (dd, $J = 2,0, 0,8$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,79-3,84 (m, 4H), 3,42-3,47 (m, 4H), 2,78 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

35

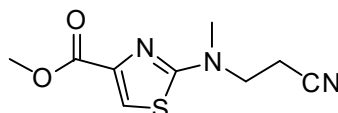
Ejemplo 106

40 3-((4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-

il)(metil)amino)propanonitrilo

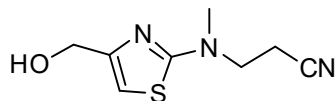


5 106A. 2-((2-cianoetil)(metil)amino)tiazol-4-carboxilato de metilo



10 En un tubo sellable, una solución de 2-bromotiazol-4-carboxilato de metilo (0,500 g, 2,252 mmol) y 3-(metilamino)propanonitrilo (0,176 ml, 1,876 mmol) en dioxano (8 ml) se trató con carbonato de cesio (0,611 g, 1,876 mmol), acetato de paladio (II) (0,021 g, 0,094 mmol) y Xantphos (0,065 g, 0,113 mmol). El sistema se purgó con nitrógeno durante 5 min, después el tubo se selló y la mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción enfriada se repartió después entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobresobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de metanol en diclorometano) para obtener 0,300 g (59 %) del compuesto del título. LC (Método B): 1,927 min. LCMS (APCI): calc. para C₉H₁₂N₃O₂S [M+H]⁺ m/z 226,07; encontrado 226,0.

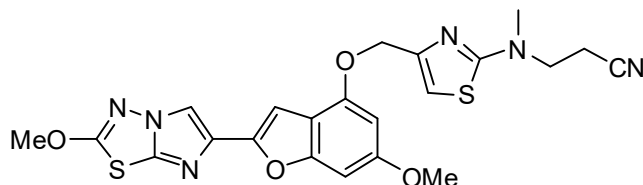
20 106B. 3-((4-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)propanonitrilo



25 Una solución de 2-((2-cianoetil)(metil)amino)tiazol-4-carboxilato de metilo (0,300 g, 1,332 mmol) en etanol (5 ml) a 0 °C se trató con borohidruro de sodio (0,151 g, 4,00 mmol), seguido de cloruro de calcio (0,177 g, 1,598 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de acetato de etilo en diclorometano) para obtener 0,048 g (18 %) del material del título en forma de un aceite que cristalizó en reposo para obtener un sólido de color blanco. LC (Método B): 1,376 min. LCMS (APCI): calc. para C₈H₁₂N₃OS [M+H]⁺ m/z 198,07; encontrado 198,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6,43 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,80 (t, J = 6,55 Hz, 2H), 3,18 (a s, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,73 (t, J = 6,55 Hz, 2H).

Ejemplo 106.

35 3-((4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)(metil)amino)propanonitrilo

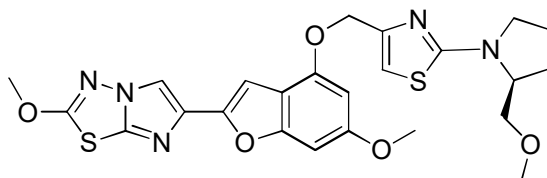


40 Una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,064 g, 0,203 mmol) y 3-((4-(hidroximetil)tiazol-2-il)(metil)amino)propanonitrilo (0,048 g, 0,243 mmol) en THF seco (3,5 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató a 22 °C con tri-n-butilfosfina (0,132 ml, 0,507 mmol), seguido de una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,129 g, 0,507 mmol) en THF seco (2,5 ml), añadida gota a gota (mediante una bomba de jeringa) durante 1 h. La suspensión de color beis resultante se agitó durante 1 h más y después se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de acetato de etilo en diclorometano) para obtener 0,085 g (85 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 2,179 min. HRMS

(ESI): calc. para $C_{22}H_{21}N_6O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 497,1066; encontrado: 497,1113. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,68-6,72 (m, 1H), 6,62 (a s, 1H), 6,46 (d, $J=1,96$ Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,82-3,89 (m, 5H), 3,20 (s, 3H), 2,80 (t, $J=6,46$ Hz, 2H).

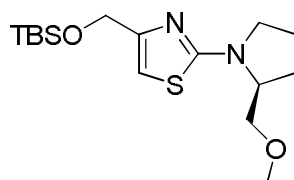
5 Ejemplo 107

(S)-2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



10

107A. (S)-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)tiazol

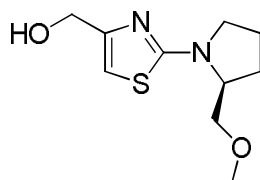


15

Una solución de 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (Ejemplo 37B, 0,500 g, 1,622 mmol) y (S)-2-(metoximetil)pirrolidina (0,224 g, 1,946 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se trató con trietilamina (0,678 ml, 4,87 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de acetato de etilo en diclorometano) para obtener 0,175 g (31 %) del material del título. LC (Método B): 2,685 min. LCMS (APCI): calc. para $C_{16}H_{31}N_2O_2SSi$ $[M+H]^+$ m/z 343,19; encontrado 343,2. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6,35 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,02 (dt, $J=6,65, 3,33$ Hz, 1H), 3,61 (dd, $J=9,39, 3,4$ Hz, 1H), 3,40-3,56 (m, 2H), 3,28-3,39 (m, 4H), 1,91-2,16 (m, 4H), 0,95 (s, 9H), 0,12 (s, 6H).

20

25 107B. (S)-2-(2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)tiazol-4-il)metanol

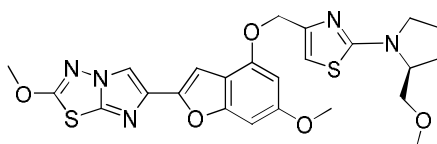


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de desprotección descrito en el ejemplo 93C. LC (Método B): 1,431 min. LCMS (APCI): calc. para $C_{10}H_{17}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 229,10; encontrado 229,2. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6,33 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,96-4,08 (m, 1H), 3,38-3,63 (m, 4H), 3,27-3,37 (m, 4H), 1,92-2,19 (m, 4H).

30

Ejemplo 107. (S)-2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

35



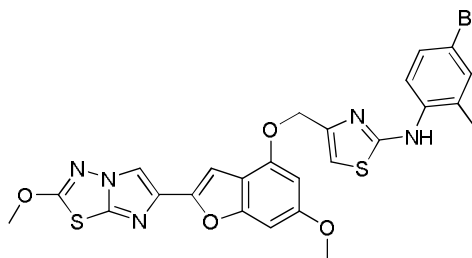
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general de acoplamiento descrito en el ejemplo 106. LC (Método A): 2,090 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{24}H_{26}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 528,1375; encontrado 528,1352. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,83 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,05 (a s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,58-3,66 (m, 1H), 3,43-3,58 (m, 2H), 3,31-3,43 (m, 4H), 1,94-2,19 (m, 4H).

40

Ejemplo 108

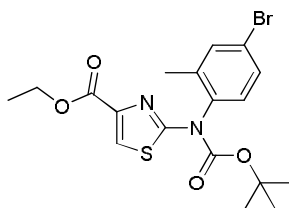
45

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



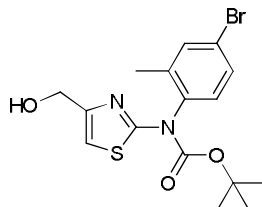
5

108A. 2-((4-bromo-2-metilfenil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-carboxilato de etilo



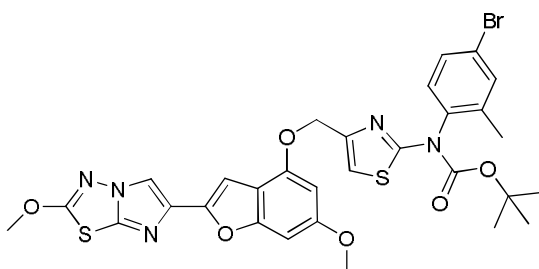
- 10 Una suspensión de 2-((4-bromo-2-metilfenil)amino)tiazol-4-carboxilato de etilo (0,083 g, 0,243 mmol; obtenida mediante la condensación de 1-(4-bromo-2-metilfenil)tiourea con bromopiruvato de etilo en THF (2 ml) se trató, en atmósfera de nitrógeno, con dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,169 ml, 0,730 mmol), DMAP (0,015 g, 0,122 mmol) y trietilamina (0,102 ml, 0,730 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente antes de que se concentrara a presión reducida. El residuo sólido obtenido se purificó en ISCO usando una columna REDISEP®
- 15 Gold de 12 g (elución con hexanos-EtOAc) para obtener el material del título (0,080 g, 74,5 %) en forma de un sólido. LC (Método F): 2,341 min. LCMS (APCI) calc. para $C_{18}H_{22}BrN_2O_4S$ $[M+H]^+$ m/z 441,05, encontrado 441,2. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,82 (s, 1 H), 7,45 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,28 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,32 (t, $J = 7,0$ Hz, 3).

20 108B. (4-bromo-2-metilfenil)(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo



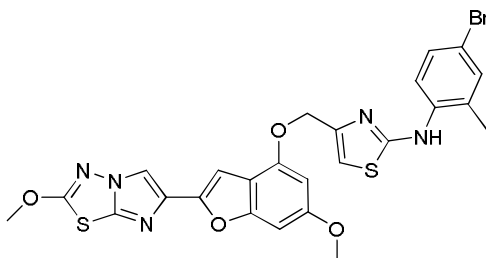
- 25 Una solución enfriada en hielo de 2-((4-bromo-2-metilfenil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)-tiazol-4-carboxilato de etilo (0,080 g, 0,181 mmol) en THF (3 ml), en atmósfera de nitrógeno, se trató con $NaBH_4$ (0,0274 g, 0,725 mmol) y metanol (0,147 ml, 3,63 mmol). Después de 30 min, se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 h. En ese momento, se agregó más $NaBH_4$ (0,013 g) y metanol (0,3 ml) y la agitación continuó durante 30 min. La solución turbia resultante se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con ácido acético (0,5 ml). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 ml), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x
- 30 20 ml) y salmuera (20 ml) y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación del disolvente produjo un residuo esponjoso que se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 4 g (elución con hexanos-EtOAc) para obtener el material del título (0,064 g, 88 %). LC (Método F): 2,216 min. LCMS (APCI): calc. para $C_{16}H_{20}BrN_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 399,04, encontrado 399,0. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,45 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,49 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,96 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 1,44 (s, 9H).
- 35

108C. (4-bromo-2-metilfenil)(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo



5 A 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol sólido (Ejemplo 1H, 0,045 g, 0,142 mmol), se le agregó, a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, (4-bromo-2-metilfenil)(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,062 g, 0,156 mmol) y tri-*n*-butilfosfina (0,175 ml, 0,709 mmol) y la mezcla se bombeó en alto vacío durante 20 min. Después se agregó THF anhidro (3 ml), seguido de la adición gota a gota una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,089 g, 0,355 mmol) en THF (3 ml) durante 20 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h más antes de diluirla con diclorometano (75 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y finalmente se secó (MgSO₄). La evaporación del disolvente produjo un semisólido que se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® Gold de 24 g (elución con hexanos-EtOAc) para obtener un sólido que se siguió triturando con acetonitrilo (1 ml) y se liofilizó para obtener el compuesto del título (0,088 g, 89 %) en forma de un sólido. LC (Método F): 2,630 min. HRMS (ESI): calc. para C₃₀H₂₉BrN₅O₆S₂ [M+H]⁺ m/z 698,0743, encontrado 698,0753. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,36 (s, 1H), 7,59 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J= 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,25 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 6,89- 6,94 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,48 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

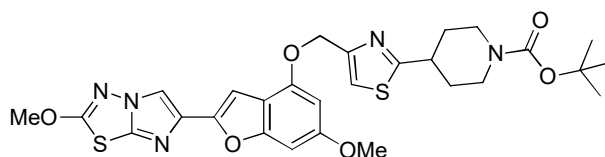
Ejemplo 108. N-(4-bromo-2-metilfenil)-4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-amina



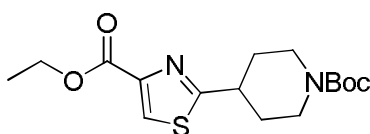
20 A una solución de (4-bromo-2-metilfenil)(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,030 g, 0,043 mmol) en diclorometano (4 ml), se le agregó una solución de TFA al 95 % (0,5 ml) en agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se agregó tolueno (5 ml) y la mezcla se concentró. Se agregó tolueno (5 ml) al concentrado y los volátiles se evaporaron para obtener un sólido, que posteriormente se trituró con acetonitrilo (1 ml). La mezcla se filtró y el sólido obtenido se liofilizó de MeCN-agua para obtener el compuesto del título (0,025 g, 97 %) en forma de un polvo de color blanco. LC (Método F): 2,535 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₅H₂₁BrN₅O₄S₂ [M+H]⁺ m/z 598,0218, encontrado 598,0214. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,37 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,96 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J= 2,0 Hz, H), 7,33 (dd, J= 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J= 7,4 Hz, 2H), 6,83 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 6,62 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Ejemplo 109

35 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

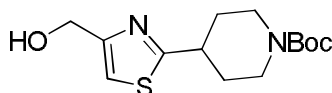


40 109A. 2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)tiazol-4-carboxilato de etilo



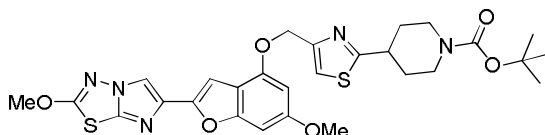
A una suspensión de 4-carbamotioilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,50 g, 6,14 mmol) en etanol (6 ml) a 0 °C, se le agregó gota a gota una solución de 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (0,788 ml, 6,26 mmol) en etanol (6 ml).
 5 Después se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después se agregó trietilamina (1,5 ml, 10,76 mmol) y la mezcla se concentró prácticamente a sequedad y el concentrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando hexanos-acetato de etilo como eluyente para obtener 2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)thiazol-4-carboxilato de etilo (1,55 g, 74,2 %) en forma de un aceite prácticamente incoloro que cristalizó en reposo para obtener un sólido de color blanco. LC (Método A): 2,115 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,42 (s, 1H), 7,20 (a s, 2H), 4,29 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,88 (a s, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

109B. 4-(4-(hidroximetil)thiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



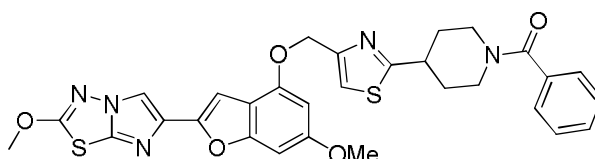
A una solución en agitación de 2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)thiazol-4-carboxilato de etilo (1,430 g, 4,20 mmol) en THF (21 ml) a temperatura ambiente, se le agregó borohidruro de litio (0,183 g, 8,40 mmol), seguido de MeOH (0,340 ml, 8,40 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h antes de inactivarla con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM-EtOAc como eluyente para obtener el producto en forma de un aceite transparente e incoloro. Este aceite se absorbió en acetonitrilo-agua y se liofilizó para obtener 4-(4-(hidroximetil)thiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,996 g, 79 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 1,875 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7,27 (m, 1H), 5,26 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,99 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,87 (a s, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Ejemplo 109. 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)thiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una suspensión de 6-metoxi-2-(2-metoxiidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,339 g, 1,069 mmol) y 4-(4-(hidroximetil)thiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,319 g, 1,069 mmol) en THF seco (8 ml), se le agregó tri-*n*-butilfosfina (0,694 ml, 2,67 mmol), seguido de una solución de ADDP (0,674 g, 2,67 mmol) en THF (2 ml) añadida gota a gota durante 30 min mediante una bomba de jeringa. Después de agitar durante 30 min más, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM-EtOAc como eluyente para obtener el compuesto del título (0,432 g, 67,6 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 2,479 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₈H₃₂N₅O₆S₂ [M+H]⁺ m/z 598,1794, encontrado 598,1806. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,98 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 4,00 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 2,90 (a s, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Ejemplo 110. 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)thiazol-2-il)piperidin-1-il)(fenil)metanona



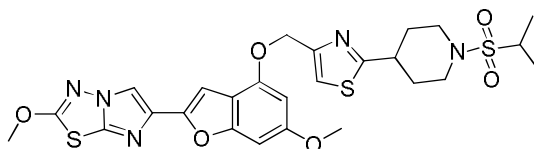
A una suspensión en agitación de 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-

il)oxi)metil)tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,406 g, 0,679 mmol) en DCM (8 ml), se le agregó TFA (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h antes de que se concentrara a sequedad. El residuo se repartió entre EtOAc-NaHCO₃ acuoso saturado y la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad para obtener 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(piperidin-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (sal de TFA, 0,415 g, 100 %), en forma de un sólido de color beis. LC (Método A): 1,990 min. LCMS (APCI): calc. para C₂₃H₂₄N₅O₄S₂ [M+H]⁺ m/z 498,13, encontrado 498,20.

A una solución en agitación de 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(piperidin-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,025 g, 0,050 mmol) en DMF (1 ml), se le agregó DIEA (0,044 ml, 0,250 mmol) y ácido benzoico (0,0067 g, 0,055 mmol), seguido de HATU (0,021 g, 0,055 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h antes de diluirla con DMF (1 ml) y someterla directamente a purificación mediante HPLC preparativa (Método A). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a sequedad y el residuo se liofilizó a partir de MeCN-agua para obtener el compuesto del título (0,012 g, 39,9 %) en forma de un sólido amorfo de color blanco. LC (Método A): 2,328 min. HRMS (ESI): calc. para C₃₀H₂₈N₅O₅S₂ [M+H]⁺ m/z 602,1532, encontrado 602,1532. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,46-7,39 (m, 5H), 6,98 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,52 (a s, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,65 (a s, 1H), 3,08 (m, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,69 (m, 2H).

Ejemplo 111

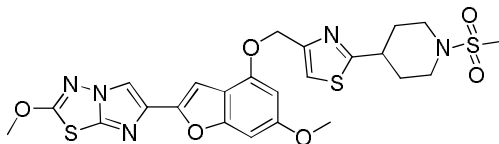
6-(4-((2-(1-(isopropilsulfonyl)piperidin-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



A una solución en agitación de 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(piperidin-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,025 g, 0,050 mmol) en DMF (1 ml), se le agregó DIEA (0,044 ml, 0,250 mmol) y cloruro de propan-2-sulfonylo (5,61 μl, 0,050 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de diluirla con DMF (1 ml) y purificarla mediante HPLC preparativa (Método A). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a sequedad y el residuo se liofilizó a partir de MeCN-agua para obtener el compuesto del título (0,007 g, 0,012 mmol, 23,19 %) en forma de un sólido amorfo de color blanco. LC (Método A): 2,283 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₆H₃₀N₅O₆S₃ [M+H]⁺ m/z 604,1358, encontrado 604,1373. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,98 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 0,8, 2,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,22 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Ejemplo 112

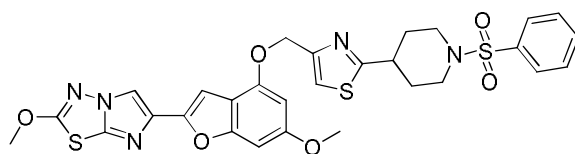
2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 111 y se aisló en forma de un sólido. LC (Método A): 2,172 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₄H₂₆N₅O₆S₃ [M+H]⁺ m/z 576,1040, encontrado 576,1041. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,84 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,64 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).

Ejemplo 113

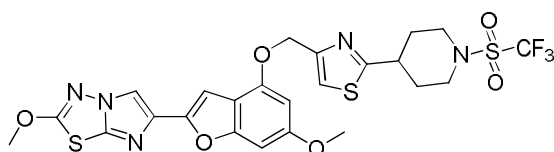
2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(1-(fenilsulfonyl)piperidin-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 111 y se aisló en forma de un sólido. LC (Método A): 2,014 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{29}H_{28}N_5O_6S_3$ $[M+H]^+$ m/z 638,1202, encontrado 638,1422. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,79 – 7,64 (m, 6H), 6,97 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 0,8, 1,6$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).

Ejemplo 114

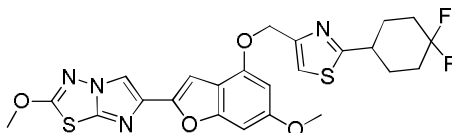
2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(1-((trifluorometil)sulfonyl)piperidin-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



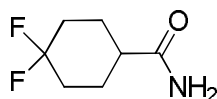
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 111 y se aisló en forma de un sólido. LC (Método A): 2,403 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{24}H_{23}F_3N_5O_6S_3$ $[M+H]^+$ m/z 630,0763, encontrado 630,0821. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,98 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 0,8, 1,6$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,89 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,23 (m, 2H), 1,74 (m, 2H).

Ejemplo 115

6-(4-((2-(4,4-difluorociclohexil)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

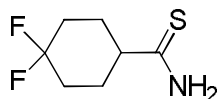


115A. 4,4-difluorociclohexancarboxamida



A una solución en agitación de ácido 4,4-difluorociclohexancarboxílico (1,50 g, 9,14 mmol) en DCM (22 ml), se le agregó cloruro de oxalilo (1,600 ml, 18,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de que se evaporara a sequedad. El residuo se absorbió en THF seco (4,5 ml) y se agregó con agitación a amoníaco acuoso helado concentrado enfriado en hielo (22 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 min y después a temperatura ambiente durante 30 min antes de diluirla con agua y extraerla con EtOAc. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a sequedad para obtener 4,4-difluorociclohexancarboxamida (1,02 g, 68,4 %) en forma de un sólido de color blanco. Este material se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método F): 2,567 min. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 7,29 (a s, 1H), 6,79 (a s, 1H), 2,26–2,18 (m, 1H), 2,07–1,97 (m, 2H), 1,86–1,70 (m, 4H), 1,62–1,51 (m, 2H).

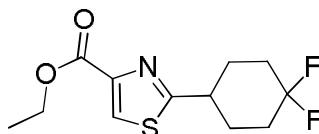
115B. 4,4-difluorociclohexancarbotioamida



A una solución de 4,4-difluorociclohexancarboxamida (1,00 g, 6,13 mmol) en THF (10 ml), se le agregó reactivo de Lawesson (1,239 g, 3,06 mmol) y la mezcla se calentó en un recipiente sellado a 65 °C durante 6 h. La mezcla

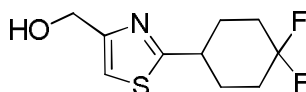
enfriada se repartió entre EtOAc-NaHCO₃ acuoso saturado y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyente para obtener 4,4-difluorociclohexan-carbotioamida (0,634 g, 3,54 mmol, 57,7 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método F): 1,432 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 9,42 (a s, 1H), 9,15 (a s, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,10 – 2,01 (m, 2H), 1,90 – 1,80 (m, 1H), 1,79 – 1,72 (m, 5H).

115C. 2-(4,4-difluorociclohexil)tiazol-4-carboxilato de etilo



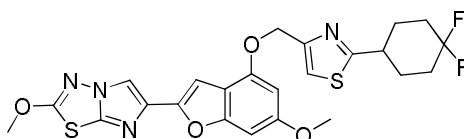
Un recipiente sellable se cargó con 4,4-difluorociclohexan-carbotioamida (0,600 g, 3,35 mmol), bromopiruvato de etilo (0,505 ml, 4,02 mmol) e i-PrOH (15 ml) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 3 h. La mezcla enfriada se repartió entre EtOAc-NaHCO₃ acuoso saturado y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando hexanos-EtOAc como eluyente para obtener 2-(4,4-difluorociclohexil)tiazol-4-carboxilato de etilo (0,600 g, 2,179 mmol, 65,1 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método F): 2,089 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,43 (s, 1H), 4,29 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,27 (m, 1H), 2,20–1,91 (m, 6H), 1,75 (m, 2H), 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

115D. (2-(4,4-difluorociclohexil)tiazol-4-il)metanol



A una solución enfriada en hielo de 2-(4,4-difluorociclohexil)tiazol-4-carboxilato de etilo (0,580 g, 2,107 mmol) en THF (11 ml), se le agregó LiBH₄ (0,092 g, 4,20 mmol) de una vez, seguido de MeOH (0,170 ml, 4,20 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 min y después a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se inactivó mediante la adición gota a gota de NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó después con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en hexanos para obtener (2-(4,4-difluorociclohexil)tiazol-4-il)metanol (0,398 g, 81 %) en forma de un aceite transparente e incoloro. LC (Método F): 1,776 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7,28 (m, 1H), 5,26 (a s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,17 (m, 1H), 2,14 – 1,90 (m, 6H), 1,78 – 1,67 (m, 2H).

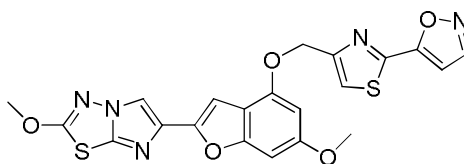
Ejemplo 115. 6-(4-((2-(4,4-difluorociclohexil)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



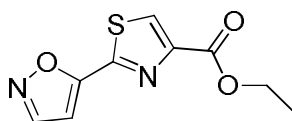
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 109 y se aisló en forma de un sólido. LC (Método F): 2,556 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₄H₂₃FN₄O₄S₂ [M+H]⁺ m/z 533,1145, encontrado 533,1161. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 5,28 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 2,18–1,92 (m, 6H), 1,76 (m, 2H).

Ejemplo 116

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

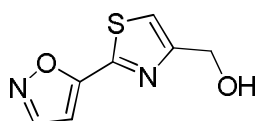


116A. 2-(isoxazol-5-il)tiazol-4-carboxilato de etilo



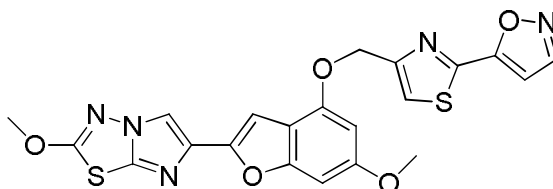
5 A una suspensión de isoxazol-5-carbotioamida (0,500 g, 3,90 mmol) en etanol (10 ml), se le agregó 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (0,598 ml, 4,29 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción enfriada se evaporó a sequedad y el residuo se repartió después entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de acetato de etilo en diclorometano) para obtener 0,800 g (92 %) del material del título en forma de un sólido de color rojizo. LC (Método B): 2,167 min. LCMS (ESI): calc. para C₉H₉N₂O₃S [M+H]⁺ m/z 225,03; encontrado: 225,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,36-8,42 (m, 1H), 8,28-8,34 (m, 1H), 6,94-7,10 (m, 1H), 4,35-4,53 (m, 2H), 1,31-1,48 (m, 3H).

116B. (2-(isoxazol-5-il)tiazol-4-il)metanol



15 Una solución de 2-(isoxazol-5-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (0,087 g, 0,388 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C se trató con metanol (0,056 ml, 1,395 mmol) y después con borohidruro de litio (0,030 g, 1,395 mmol). Después de 15 min, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a 22 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó después con NH₄Cl acuoso saturado y se diluyó con diclorometano. La fase acuosa se separó y se volvió a extraer (x3) con diclorometano, el extracto orgánico combinado se secó sobre MgSO₄ y la evaporación a presión reducida produjo 0,039 g (56 %) del material del título que se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método B): 1,818 min. LCMS (APCI): calc. para C₇H₇N₂O₂S [M+H]⁺ m/z 183,02; encontrado: 183,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,36 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,87 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 4,87 (d, J= 5,4 Hz, 2H), 3,00 (t, J= 5,4 Hz, 1H).

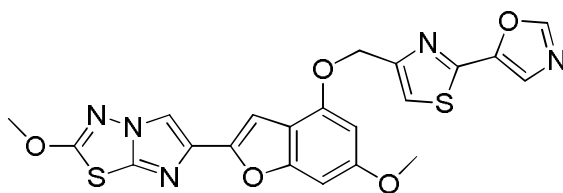
25 Ejemplo 116. 5-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)isoxazol



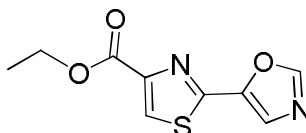
30 Una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,032 g, 0,100 mmol) y (2-(isoxazol-5-il)tiazol-4-il)metanol (0,020 g, 0,110 mmol) en THF seco (2,5 ml), en atmósfera de nitrógeno se trató a 22 °C con tri-n-butilfosfina (0,065 ml, 0,249 mmol), seguido de una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,064 g, 0,249 mmol) en THF seco (2,5 ml), añadido gota a gota (mediante una bomba de jeringa) durante 1 h. La suspensión de color beis resultante se agitó durante 1 h más a temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de acetato de etilo en diclorometano) y el material obtenido se trituró con metanol para obtener (después de la filtración y del secado al vacío) 0,013 g (27 %) del compuesto del título. LC (Método A): 2,289 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₁H₁₆N₅O₅S₂ [M+H]⁺ m/z 482,0593; encontrado: 482,0602. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,38 (d, J= 1,96 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,89 (d, J= 1,96 Hz, 1H), 6,69 - 6,76 (m, 1H), 6,43 (d, J= 1,57 Hz, 1H), 5,37-5,45 (m, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

45 Ejemplo 117

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



117A. 2-(oxazol-5-il)tiazol-4-carboxilato de etilo

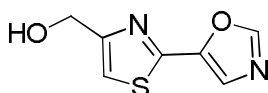


5

Se hizo reaccionar oxazol-5-carbotioamida (0,390 g, 3,04 mmol) con 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (0,263 ml, 1,884 mmol), como se describe en el ejemplo 116A anterior, para obtener 0,085 g (22 %) del material del título. LC (Método B): 1,811 min. LCMS (APCI): calc. para $C_9H_9N_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 225,03; encontrado: 225,0. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,21 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,44 (q, $J=7,04$ Hz, 2H), 1,41 (t, $J=7,04$ Hz, 3H).

10

117B. (2-(oxazol-5-il)tiazol-4-il)metanol

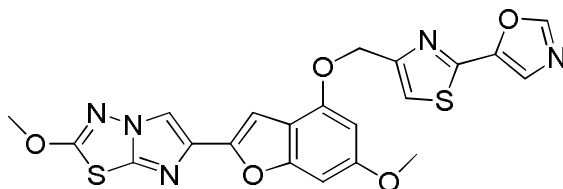


15

Se trató 2-(oxazol-5-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (0,112 g, 0,499 mmol) con borohidruro de litio (0,022 g, 0,999 mmol), como se describe en el ejemplo 116B anterior, para obtener 0,024 g (26 %) del compuesto del título después de la cromatografía ultrarrápida. LC (Método B): 1,462 min. HRMS (ESI): calc. para $C_7H_7N_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 183,0228; encontrado 183,0222. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,99 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 2,90 (a s, 1H).

20

Ejemplo 117. 5-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)oxazol



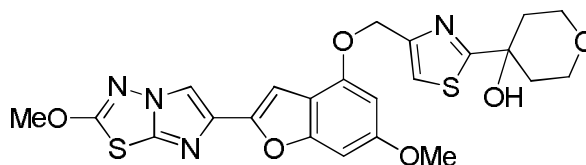
25

La reacción de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,079 g, 0,249 mmol) con (2-(oxazol-5-il)tiazol-4-il)metanol (0,050 g, 0,274 mmol), como se describe en el ejemplo 116 anterior, produjo 0,035 g (29 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color beis. LC (Método A): 2,278 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{21}H_{16}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 482,0593; encontrado 482,0595. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,98 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,72 (a d, 1H), 6,44 (d, $J=1,96$ Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

30

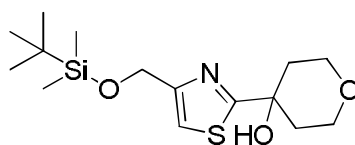
Ejemplo 118

35 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol



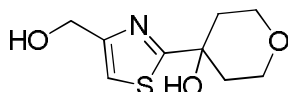
40

118A. 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol



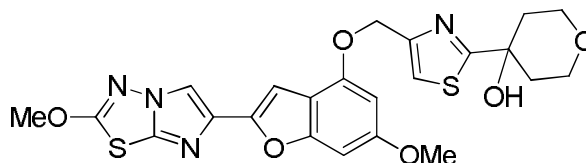
Una solución de 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (Ejemplo 37B, 3,39 g, 11,00 mmol) en THF seco (55 ml) se enfrió a -78°C en atmósfera de N_2 y después se agregó gota a gota *n*-butil litio 1,45 M (9,10 ml, 13,20 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min para obtener una solución de color de color pardo claro. A esta mezcla se le agregó lentamente una solución de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (1,219 ml, 13,20 mmol) en THF seco (5 ml) y la mezcla se mantuvo a -78°C durante 1 h para obtener una solución de color de color pardo claro. La reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (15 ml) y después se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se repartió entre EtOAc-agua. La fase orgánica se separó, se lavó (salmuera), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para obtener un aceite de color amarillo claro. La cromatografía ultrarrápida (Isco/ 0-30 % de acetona-hexano) produjo 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (2,97 g, 82 %) en forma de un aceite incoloro que cristalizó en reposo al vacío. LC (Método A): 2,262 min. HRMS (ESI): calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 330,156; encontrado 330,158. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,23 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,64 (m, 4H), 2,00 (ddd, $J = 5,48, 11,35, 13,69$ Hz, 2H), 1,56 (a d, $J = 12,91$ Hz, 2H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

118B. 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol



A una solución de 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (2,96 g, 8,98 mmol) en THF seco (40 ml), en atmósfera de N_2 , se le agregó gota a gota trihidrofluoruro de trietilamina (3,66 ml, 22,46 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después la mezcla se concentró a la mitad del volumen, el concentrado se diluyó con DCM y después se agregó NaHCO_3 acuoso saturado (¡Precaución: evolución de gas vigorosa!). La fase orgánica se separó, se lavó (NaHCO_3 acuoso saturado), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para obtener solo una pequeña cantidad de un residuo de color amarillo claro. La fase acuosa se saturó posteriormente con NaCl sólido y la mezcla se extrajo con DCM (x6). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para obtener un sólido de color blanco. Después la fase acuosa se neutralizó con HCl conc. (pH 7) y se volvió a extraer con DCM (x5). El extracto orgánico se volvió a secar (Na_2SO_4) y se evaporó para obtener material adicional en forma de un sólido de color blanquecino. Estos sólidos se combinaron para obtener 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (1,145 g, 59,2 %) en forma de un sólido color crema que se usó tal cual en la siguiente etapa sin más purificación. LC (Método A): 0,861 min. HRMS (ESI): calc. para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 216,069; encontrado 216,070. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,24 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,21 (t, $J = 5,87$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J = 5,87$ Hz, 2H), 3,68 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 1,60 (a d, $J = 13,30$ Hz, 2H).

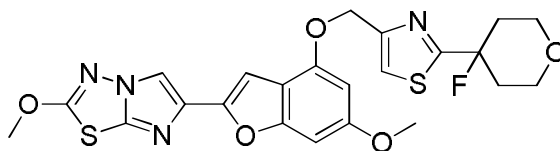
Ejemplo 118. 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol



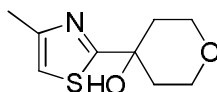
A un matraz secado al fuego se le agregó 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,040 g, 0,126 mmol) y 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (0,034 g, 0,158 mmol); después el matraz se purgó con N_2 , y se agregó THF seco (2 ml). A la suspensión resultante se le agregó tri-*n*-butilfosfina (0,082 ml, 0,315 mmol) y después se agregó gota a gota una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,080 g, 0,315 mmol) en THF seco (2 ml) (mediante una bomba de jeringa) durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h más, después se diluyó con EtOAc, se lavó (NaHCO_3 acuoso saturado, H_2O y salmuera), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para obtener una goma de color amarillo claro. La cromatografía ultrarrápida (Isco/0-30 % de éter-DCM, después 0-100 % de EtOAc-DCM y finalmente 0-3 % de MeOH-DCM) produjo 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (0,049 g, 76 %) en forma de una goma incolora que se liofilizó a partir de MeCN-agua en forma de un sólido de color blanquecino. LC (Método A): 2,106 min. HRMS (ESI): calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 515,106; encontrado 515,107. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,33 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,59 (d, $J = 1,57$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (m, 4H), 2,08 (ddd, $J = 5,48, 10,96, 13,30$ Hz, 1H), 1,64 (a d, $J = 12,52$ Hz, 2H).

Ejemplo 119

5 6-(4-((2-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

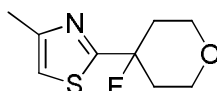


10 119A. 4-(4-metiltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol



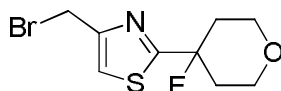
15 Una solución de 4-metiltiazol (0,910 ml, 10,0 mmol) en THF seco (45 ml) se enfrió a -78 °C en atmósfera de N₂ y después se agregó gota a gota n-butil litio (1,45 M en hexanos, 7,59 ml, 11,00 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 min para obtener una solución de color amarillo brillante. A esta mezcla se le agregó lentamente una solución de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (1,108 ml, 12,00 mmol) en THF seco (5 ml) y la mezcla se mantuvo a -78 °C durante 1 h para obtener una solución de color amarillo claro. La reacción se inactivó después mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado (5 ml) y la mezcla se repartió entre EtOAc-agua. La fase orgánica se separó, se lavó (salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener un aceite de color amarillo claro que solidificó en reposo al vacío. La cromatografía ultrarrápida (Isco/ 0-50 % de acetona-hexano) produjo 4-(4-metiltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol (1,535 g, 77 %) en forma de un sólido cristalino de color blanco. Este material se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método A): 1,091 min. HRMS: calc. para C₉H₁₄NO₂S [M+1]⁺ m/z 200,075; encontrado 200,075. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,59 (a d, J= 12,52 Hz, 2H), 2,04 (ddd, J= 5,87, 10,56, 13,30 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,72-3,62 (m, 4H), 5,95 (s, 1H), 7,08 (s, 1H).

25 119B. (2-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)-4-metiltiazol



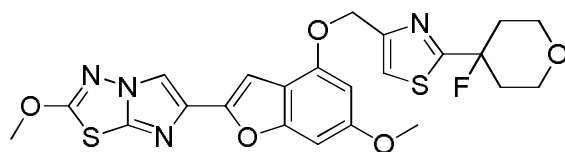
30 A una solución de 4-(4-metiltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol (0,022 g, 0,110 mmol) en diclorometano (1,75 ml), enfriada a 0 °C en nitrógeno, se le agregó gota a gota DAST (0,018 ml, 0,138 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 2 h, después se agregó carbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla heterogénea se agitó vigorosamente durante 15 min para garantizar la inactivación completa. La mezcla se repartió después entre diclorometano y solución de bicarbonato acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto (0,021 g, 95 %) se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método A): 1,722 min. LCMS (APCI): calc. para C₉H₁₃FNOS [M+H]⁺ m/z 202,07, encontrado 202,2. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 2,00-2,11, (m, 2H), 2,28-2,49 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,79-3,98 (m, 4H), 6,88 (s, 1H).

40 119C. 4-(bromometil)-2-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol



45 Un tubo sellado se cargó con 2-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)-4-metiltiazol (0,021 g, 0,104 mmol), tetracloruro de carbono (2 ml), NBS (0,0204 g, 0,115 mmol) y peróxido de benzoílo (0,002 g, 8,26 μmol). La mezcla de reacción se agitó después a 85 °C durante 2,5 h. Después de enfriarla, la mezcla de reacción en bruto se absorbió en diclorometano y se retiró el sólido presente mediante filtración. El filtrado se concentró y el residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Método A) para obtener compuesto del título puro (0,010 g, 34 %). LC (Método A): 1,784 min. LCMS (APCI): calc. para C₉H₁₂BrFNOS [M+H]⁺ m/z 279,98, encontrado 280,0. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm: 1,96-2,09 (m, 2H), 2,26-2,46 (m, 2H), 3,77-3,96 (m, 4H), 4,62 (s, 2H), 7,60 (s, 1H).

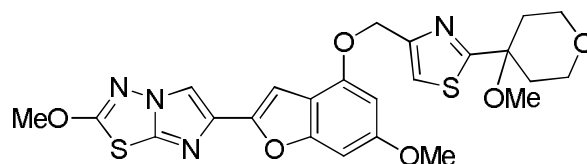
Ejemplo 119. 6-(4-((2-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



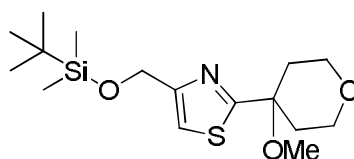
5 A una solución de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,009 g, 0,028 mmol) y 4-(bromometil)-2-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol (0,010 g, 0,036 mmol), en agitación en DMF (1 ml) en atmósfera de nitrógeno, se le agregó carbonato de potasio (0,009 g, 0,065 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (Método A) para obtener el compuesto del título puro (0,010 g, 68 %). LC (Método A): 2,376 min. LCMS (ESI): calc. para C₂₃H₂₂FN₄O₅S₂ [M+H]⁺ m/z 517,1016, encontrado 517,1054. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 2,01-2,15 (m, 2H), 2,17-2,39 (m, 2H), 3,63-3,77 (m, 2H), 3,78-3,90 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 6,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).

Ejemplo 120

15 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

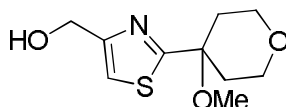


20 120A. 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol



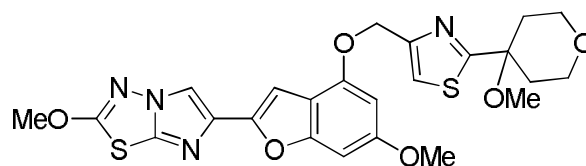
25 A una suspensión de hidruro de sodio (0,097 g, 2,428 mmol) [Nota: NaH al 60 % en aceite se lavó sin aceite con hexanos (x2) antes de agregar THF seco al matraz de reacción] en THF seco (5 ml), en atmósfera de N₂, se le agregó una solución de 4-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (Ejemplo 118A, 0,400 g, 1,214 mmol) en THF seco (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no hubo más evolución de gas (ca. 30 min). A la mezcla resultante de color amarillo claro, se le agregó gota a gota yodometano (0,091 ml, 1,457 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción después se inactivó mediante la adición cuidadosa de NH₄Cl acuoso saturado (5 ml) y posteriormente se repartió entre EtOAc-agua. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener un aceite prácticamente incoloro. La cromatografía ultrarrápida (Isco/ 0-50 % de EtOAc-hexano) produjo 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol (0,362 g, 87 %) en forma de un aceite incoloro que se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método A): 2,442 min. HRMS (ESI): calc. para C₁₆H₃₀NO₃SSi [M+H]⁺ m/z 344,171; encontrado 344,173. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,42 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,58 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

120B. (2-(4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol



40 A una solución de 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol (0,358 g, 1,042 mmol) en THF seco (10 ml), en atmósfera de N₂, se le agregó gota a gota trihidrofluoruro de trietilamina (0,848 ml, 5,21 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después la mezcla se diluyó con DCM y la solución se lavó (NaHCO₃ acuoso saturado), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener (2-(4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol (0,227 g, 95 %) en forma de una goma prácticamente incolora que se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método A): 1,301 min. HRMS (ESI): calc. para C₁₀H₁₆NO₃S [M+H]⁺ m/z 230,085; encontrado 230,085. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,38 (t, J = 1,17 Hz, 1H), 5,23 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 4,48 (dt, J = 1,17, 5,48 Hz, 2H), 3,58 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,87 (m, 2H).

Ejemplo 120. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

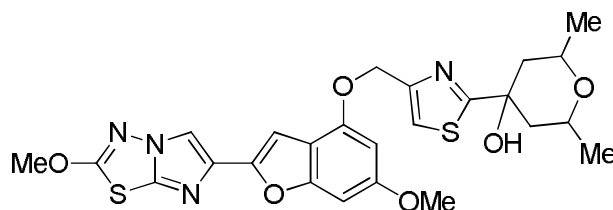


5

A un matraz secado al fuego se le agregó 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,040 g, 0,126 mmol) y (2-(4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol (0,036 g, 0,158 mmol); después el matraz se purgó con N₂ y se agregó THF seco (2 ml). A la suspensión resultante se le agregó tri-n-butilfosfina (0,082 ml, 0,315 mmol) y después se agregó gota a gota una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,080 g, 0,315 mmol) en THF seco (2 ml) (mediante una bomba de jeringa) durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h más, después se diluyó con EtOAc, se lavó (NaHCO₃ acuoso saturado, H₂O y salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener una goma de color amarillo claro. La cromatografía ultrarrápida (Isco/0-50 % de éter-DCM) produjo 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,045 g, 67,5 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 2,348 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₄H₂₅N₄O₆S₂ [M+H]⁺ m/z 529,122; encontrado 529,124. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,33 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,59 (d, J= 1,57 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,64 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,95 (m, 2H).

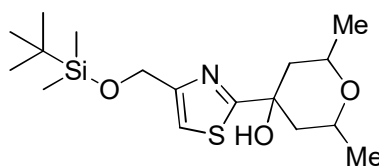
20 Ejemplo 121

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



25

121A. 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-ol

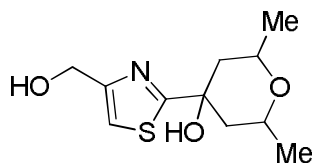


30

Una solución de 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (Ejemplo 37B, 5,00 g, 16,22 mmol) en THF seco (75 ml) se enfrió a -78 °C en atmósfera de N₂ y después se agregó gota a gota n-butil litio 1,45 M (11,89 ml, 17,84 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 min para obtener una solución de color de color pardo claro. A esta mezcla se le agregó lentamente una solución de 3,5-dimetildihidro-2H-piran-4(3H)-ona (2,494 g, 19,46 mmol) [Aube, *J. et al. J.Org.Chem.*, 69: 1716 (2004)] en THF seco (5 ml) y la agitación continuó a -78 °C durante 2 h para obtener una solución de color de color pardo claro. La reacción se inactivó después mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado (10 ml), se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se repartió entre EtOAc-agua. La fase orgánica se separó, se lavó (agua y salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener un aceite de color amarillo claro. La cromatografía ultrarrápida (Isco/ 0-100 % de EtOAc-tolueno) permitió obtener el producto impuro en forma de un aceite incoloro (2,11 g). Este material se volvió a someter a cromatografía (Isco/ 0-50 % de éter-cloroformo) para obtener 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-ol (1,767 g, 30,5 %) en forma de un aceite viscoso que se solidificó en reposo. Este material se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método A): 2,352 min. HRMS (ESI): calc. para C₁₇H₃₂N₃O₃Si [M+H]⁺ m/z 358,187; encontrado 358,188. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,30 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,78 (ddq, J= 1,57, 6,26, 12,52 Hz, 2H), 1,98 (d, J= 12,52 Hz, 2H), 1,36 (t, J= 12,52 Hz, 2H), 1,00 (d, J= 6,26 Hz, 6H), 0,80 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

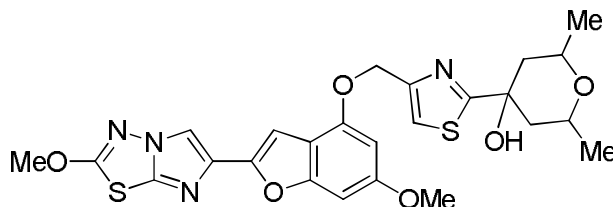
45

121B. 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-ol



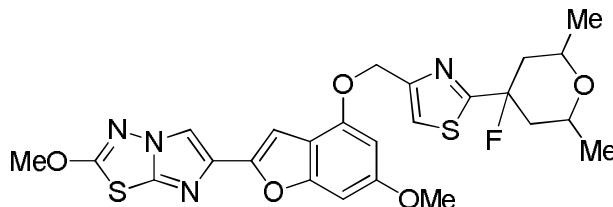
A una solución de 4-(4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ol (1,742 g, 4,87 mmol) en THF seco (30 ml), en atmósfera de N₂, se le agregó gota a gota trihidrofluoruro de trietilamina (2,380 ml, 14,61 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Después la mezcla se diluyó con DCM y la solución se lavó (NaHCO₃ acuoso saturado), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener el producto (0,800 g, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. La fase acuosa se saturó con NaCl sólido y se extrajo con EtOAc (x2) para obtener (después de la separación, el secado y la evaporación de la fase orgánica combinada) 0,329 g más (28 %) del producto en forma de un sólido cristalino de color blanco. Los sólidos se combinaron para obtener 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ol (1,129 g, 95 %) que era esencialmente puro y se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método A): 1,210 min. HRMS (ESI): calc. para C₁₁H₁₈NO₃S [M+H]⁺ m/z 244,100; encontrado 244,101. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,29 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,20 (t, J= 5,87 Hz, 1H), 4,48 (d, J= 5,48 Hz, 2H), 3,78 (ddq, J= 1,96, 6,26, 11,35 Hz, 2H), 2,02 (d, J= 12,91 Hz, 2H), 1,39 (t, J= 11,74 Hz, 2H), 1,04 (d, J= 6,26 Hz, 6H).

Ejemplo 121. 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ol



A un matraz secado al fuego se le agregó 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,600 g, 1,891 mmol) y 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ol (0,552 g, 2,269 mmol); después el matraz se purgó con N₂, y se agregó THF seco (20 ml). A la suspensión resultante se le agregó tri-*n*-butilfosfina (1,228 ml, 4,73 mmol), y después se agregó gota a gota una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,205 g, 4,73 mmol) en THF seco (8 ml) (mediante una bomba de jeringa) durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h más, después se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y se repartió entre DCM-agua. El extracto orgánico se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener un sólido de color amarillo claro. La cromatografía ultrarrápida (Isco/ 0-100 % de EtOAc-DCM) produjo un sólido que se trituró con MeCN para obtener (después de la filtración, el lavado con un volumen mínimo de MeCN y el secado al vacío) 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ol (679 mg, 66 %) en forma de un sólido color crema. LC (Método A): 2,202 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₅H₂₇N₄O₆S₂ [M+H]⁺ m/z 543,137; encontrado 543,140. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,30 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,59 (d, J= 1,96 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,00 (d, J= 11,76 Hz, 2H), 1,37 (t, J= 11,74 Hz, 2H), 0,99 (d, J= 6,26 Hz, 6H).

Ejemplo 122. 6-(4-((2-(4-fluoro-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxi-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

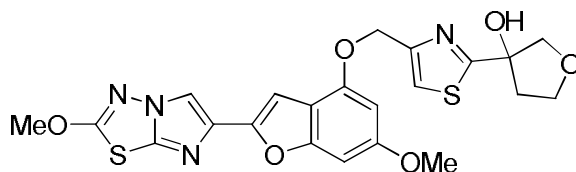


A una suspensión enfriada en hielo de 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ol (0,023 g, 0,042 mmol) en DCM (3 ml), en atmósfera de N₂, se le agregó gota a gota DAST (0,014 ml, 0,106 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 min. Se agregó otra alícuota de DAST (0,007 ml, 0,053 mmol), el baño de enfriamiento se retiró y la solución resultante de color amarillo claro se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se volvió a enfriar después a 0 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de NaHCO₃ acuoso saturado (3 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a 0 °C durante 5 min, después el baño de enfriamiento se retiró y la agitación continuó hasta que no se observó más evolución de gas. Después la fase orgánica se separó y se aplicó directamente a una precolumna

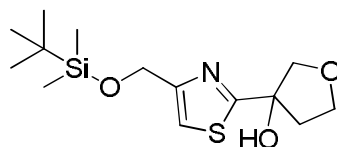
de gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida (Isco/ 0-100 % de EtOAc-hexano) produjo 6-(4-((2-(4-fluoro-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxi-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,020 g, 87 % de rendimiento) en forma de una goma incolora que se liofilizó a partir de MeCN-agua para obtener un sólido de color blanco. La RMN indicó que era una mezcla de isómeros 3:2. LC (Método A): 2,470 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{25}H_{26}FN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 545,133; encontrado 545,135. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,31 (s, 0,4H), 8,30 (s, 0,6H), 7,97 (s, 0,6H), 7,84 (s, 0,4H), 6,93 (s, 0,4H), 6,91 (s, 0,6H), 6,77 (m, 1H), 6,58 (d, $J=1,96$ Hz, 0,6H), 6,56 (d, $J=1,57$ Hz, 0,4H), 5,29 (s, 1,2H), 5,23 (s, 0,8H), 4,14 (s, 3H), 3,76 (m, 0,8H), 3,74 (s, 1,2H), 3,73 (s, 1,8H), 3,53 (m, 1,2H), 2,38 (dd, $J=1,96, 12,52$ Hz, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,83-1,61 (m, 2H), 1,10 (d, $J=6,26$ Hz, 2,4H), 1,08 (d, $J=6,26$ Hz, 3,6H).

Ejemplo 123

3-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzo-furan-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidrofuran-3-ol

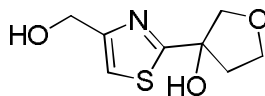


123A. 3-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidrofuran-3-ol



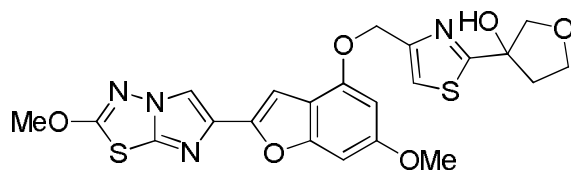
Una solución de 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (Ejemplo 37B, 1,542 g, 5,000 mmol) en THF seco (20 ml) se enfrió a $-78^\circ C$ en atmósfera de N_2 y después se agregó gota a gota *n*-butil litio 1,45 M (3,79 ml, 5,50 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 min para obtener una solución de color amarillo parduzco claro. A esta mezcla se le agregó lentamente una solución de dihidrofuran-3(2H)-ona (0,517 g, 6,00 mmol) en THF seco (2,5 ml) y la mezcla se agitó a $-78^\circ C$ durante 1 h para obtener una solución de color de color pardo claro. La reacción se inactivó después mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (5 ml), se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se repartió entre EtOAc-agua. La fase orgánica se separó, se lavó (salmuera), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para obtener un aceite de color amarillo claro. La cromatografía ultrarrápida (Isco/ 0-50 % de EtOAc-hexano) produjo 3-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidrofuran-3-ol (1,052 g, 66,7 %) en forma de un aceite que cristalizó en reposo al vacío. Este material se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método A): 2,226 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{14}H_{26}NO_3SSi$ $[M+H]^+$ m/z 316,140; encontrado 316,147. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,28 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,78 (q, $J=9,00$ Hz, 2H), 2,36 (dt, $J=9,00, 12,52$ Hz, 1H), 2,09 (dt, $J=5,09, 12,52$ Hz, 1H), 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

123B. 3-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahidrofuran-3-ol



A una solución de 3-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidrofuran-3-ol (1,022 g, 3,24 mmol) en THF seco (20 ml), en atmósfera de N_2 , se le agregó gota a gota trihidrofluoruro de trietilamina (1,319 ml, 8,10 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con DCM y después se agregó $NaHCO_3$ acuoso saturado (Precaución: evolución de gas vigorosa). La fase orgánica se separó, se lavó ($NaHCO_3$ acuoso saturado), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para obtener una goma incolora que solidificó en reposo al vacío. La fase acuosa se saturó con $NaCl$ sólido y se volvió a extraer con DCM para obtener (después de secarse como se indicó anteriormente) una goma incolora adicional que también solidificó en reposo. Estos sólidos se combinaron para obtener 3-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahidrofuran-3-ol en forma de un sólido color crema. Este material se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC (Método A): 0,734 min. HRMS (ESI): calc. para $C_9H_{12}NO_3S$ $[M+H]^+$ m/z 202,054; encontrado 202,055. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,18 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,12 (a s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,85 (dd, $J=1,57, 9,00$ Hz, 1H), 3,84 (d, $J=9,00$ Hz, 1H), 3,74 (d, $J=9,00$ Hz, 1H), 3,68 (d, $J=9,00$ Hz, 1H), 2,29 (dt, $J=9,00, 12,91$ Hz, 1H), 2,02 (dt, $J=5,09, 12,52$ Hz, 1H).

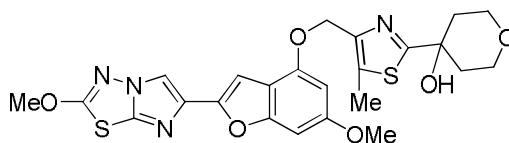
Ejemplo 123. 3-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidrofuran-3-ol



A un matraz secado al fuego se le agregó 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,063 g, 0,200 mmol) y 3-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahidrofuran-3-ol (0,040 g, 0,200 mmol); después el matraz se purgó con N₂ y se agregó THF seco (5 ml). A la suspensión resultante se le agregó tri-n-butilfosfina (0,123 ml, 0,500 mmol) y después se agregó gota a gota una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,127 g, 0,500 mmol) en THF seco (2 ml) (mediante una bomba de jeringa) durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h más, después se diluyó con EtOAc, se lavó (NaHCO₃ acuoso saturado, H₂O y salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener un semisólido de color amarillo claro. La cromatografía ultrarrápida (Isco/ 0-100 % de EtOAc-DCM) produjo 3-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidrofuran-3-ol (0,015 g, 14,98 %) en forma de un sólido. LC (Método A): 2,161 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₂H₂₁N₄O₆S₂ [M+H]⁺ m/z 501,090; encontrado 501,092. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,33 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,58 (d, J= 1,57 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,98 (d, J= 5,09 Hz, 1H), 3,96 (d, J= 5,48 Hz, 1H), 3,88 (d, J= 9,00 Hz, 1H), 3,83 (d, J= 9,00 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,16 (dt, J= 5,09, 12,52 Hz, 2H).

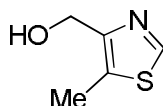
Ejemplo 124

4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol



124A. (5-metiltiazol-4-il)metanol

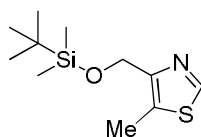
25



A una solución enfriada en hielo de 5-metiltiazol-4-carboxilato de etilo (2,57 g, 15,00 mmol) en THF seco (50 ml), en atmósfera de N₂, se le agregó borohidruro de litio (0,654 g, 30,0 mmol) de una vez, seguido de MeOH (1,214 ml, 30,0 mmol) gota a gota. Después se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se volvió a enfriar a 0 °C y después se inactivó cuidadosamente mediante la adición lenta de NH₄Cl acuoso saturado (20 ml) con agitación vigorosa. Después se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se repartió entre EtOAc-agua. La fase orgánica se separó y después se lavó con agua y salmuera. La fase acuosa combinada se saturó con NaCl sólido y se volvió a extraer con EtOAc (x4). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener un aceite de color amarillo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Isco/ 0-100 % de EtOAc-DCM) para obtener (5-metiltiazol-4-il)metanol (1,144 g, 59,0 %) en forma de un sólido prácticamente incoloro que cristalizó en reposo al vacío para obtener un sólido. Este material se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método X): 0,620 min. HRMS (ESI): calc. para C₅H₈NOS [M+H]⁺ m/z 130,032; encontrado 130,032. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,75 (s, 1H), 4,98 (a s, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,40 (s, 3H).

40

124B. 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metiltiazol

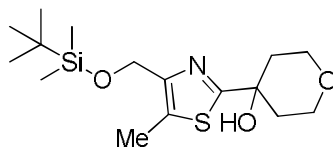


A una solución de (5-metiltiazol-4-il)metanol (1,134 g, 8,78 mmol) e imidazol (1,793 g, 26,3 mmol) en DMF (40 ml), en atmósfera de N₂, se le agregó *tert*-butildimetilclorosilano (1,455 g, 9,66 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en N₂ durante 16 h. Después la solución se concentró a presión reducida y el aceite residual se repartió entre EtOAc-NH₄Cl acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó (agua y salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener un aceite viscoso de color amarillo claro. La cromatografía ultrarrápida (Isco/ 0-10 % de EtOAc-DCM) produjo 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metiltiazol (1,484 g, 69,4 %) en forma de un aceite

50

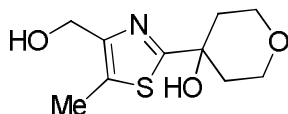
incolore que se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método A): 2,272 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{11}H_{22}NOSSi$ $[M+H]^+$ m/z 244,119; encontrado 244,123. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,46 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

5 124C. 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol



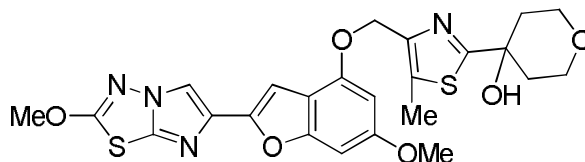
10 Una solución de 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metiltiazol (1,480 g, 6,08 mmol) en THF seco (45 ml) se enfrió a -78 °C en atmósfera de N_2 y después se agregó gota a gota *n*-butil litio (1,45 M en hexanos, 5,03 ml, 7,30 mmol). La solución que al inicio era incolora se tornó púrpura brillante cerca del final de la adición, y la mezcla resultante se agitó durante 15 min a la misma temperatura. A esta solución de color púrpura se le agregó lentamente una solución de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (0,674 ml, 7,30 mmol) en THF seco (3 ml) y la solución se mantuvo a -78 °C durante 1 h para obtener una solución de color naranja claro. La reacción se inactivó después mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (10 ml), después se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se repartió entre EtOAc-agua. La fase orgánica se separó, se lavó (salmuera), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para obtener un aceite de color amarillo claro. La cromatografía ultrarrápida (Isco/ 0-30 % de acetona-hexano) produjo 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol (1,865 g, 89 %) en forma de un aceite incoloro que se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método A): 2,297 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{16}H_{30}NO_3SSi$ $[M+H]^+$ m/z 344,172; encontrado 344,176. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 5,92 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,66 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,57 (d, $J=12,91$ Hz, 2H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

124D. 4-(4-(hidroximetil)-5-metiltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol



25 A una solución de 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol (1,861 g, 5,42 mmol) en THF seco (15 ml), en atmósfera de N_2 , se le agregó gota a gota trihidrofluoruro de trietilamina (2,65 ml, 16,25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después la mezcla se concentró a alrededor de la mitad del volumen a presión reducida, el concentrado se diluyó con DCM y la solución se lavó ($NaHCO_3$ acuoso saturado), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para obtener 4-(4-(hidroximetil)-5-metiltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol (1,114 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. Este material era esencialmente puro y se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método A): 1,062 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{10}H_{16}NO_3S$ $[M+H]^+$ m/z 230,085; encontrado 230,086. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 5,90 (s, 1H), 4,93 (t, $J=5,87$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J=5,48$ Hz, 2H), 3,67 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,58 (d, $J=11,74$ Hz, 2H).

Ejemplo 124. 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol

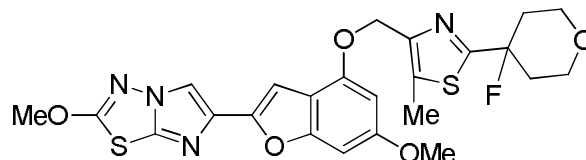


40 A un matraz secado al fuego se le agregó 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,060 g, 0,189 mmol) y 4-(4-(hidroximetil)-5-metiltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol (0,054 g, 0,236 mmol); después el matraz se purgó con N_2 y se agregó THF seco (3 ml). A la suspensión resultante se le agregó tri-*n*-butilfosfina (0,123 ml, 0,473 mmol) y después se agregó gota a gota una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,120 g, 0,473 mmol) en THF seco (2 ml) (mediante una bomba de jeringa) durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h más, después se diluyó con EtOAc, se lavó ($NaHCO_3$ acuoso saturado, H_2O y salmuera), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para obtener un semisólido de color amarillo claro. La cromatografía ultrarrápida (Isco/0-100 % de EtOAc-DCM) produjo 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol (0,077 g, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 2,214 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{24}H_{25}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 529,122; encontrado 529,125. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,30 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,59 (d, $J=1,57$ Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,02 (m,

2H), 1,58 (d, $J = 12,91$ Hz, 2H).

Ejemplo 125

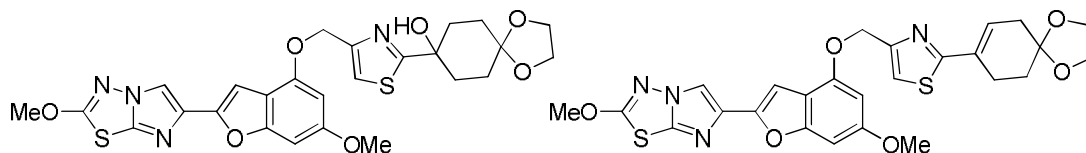
- 5 6-(4-((2-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-metiltiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]-tiadiazol



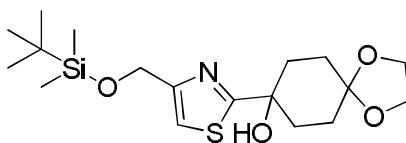
- 10 A una suspensión enfriada en hielo de 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (0,025 g, 0,047 mmol) en DCM (3 ml), en atmósfera de N_2 , se le agregó gota a gota DAST (0,016 ml, 0,118 mmol) y la mezcla resultante se agitó a $0^\circ C$ durante 20 min. Después se retiró el baño de enfriamiento y la solución de color amarillo claro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después la mezcla de reacción se volvió a enfriar a $0^\circ C$ y se inactivó mediante la adición gota a gota de $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a $0^\circ C$ durante 5 min y después se retiró el baño de enfriamiento, la mezcla se diluyó con DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado adicional y la agitación continuó hasta que ya no se observó más evolución de gas. La fase orgánica se separó después y se aplicó directamente a una precolumna de gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida (Isco/ 0-100 % de EtOAc-hexano) produjo 6-(4-((2-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-metiltiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzo-furan-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,020 g, 80 %) en forma de una goma incolora que se liofilizó a partir de MeCN-agua para obtener un sólido de color blanco. LC (Método A): 2,405 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{24}H_{24}FN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 531,117; encontrado 531,118. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,30 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,58 (d, $J = 1,96$ Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,62 (dt, $J = 1,96, 10,96$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,23-2,10 (m, 2H), 1,99 (m, 2H).

25 Ejemplos 126 y 127

- 30 8-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol y 6-(4-((2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol, respectivamente.

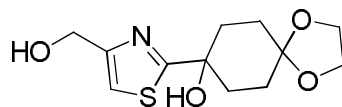


- 35 126A. 8-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol



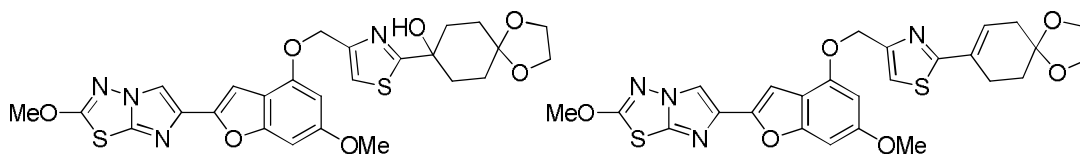
- 40 Una solución de 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (Ejemplo 37B, 1,00 g, 3,24 mmol) en THF seco (15 ml) se enfrió a $-78^\circ C$ en atmósfera de N_2 y después se agregó gota a gota *n*-butil litio (1,45 M en hexanos, 2,68 ml, 3,89 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min para obtener una solución de color amarillo parduzco claro. A esta mezcla se le agregó gota a gota una solución de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona (0,608 g, 3,89 mmol) en THF seco (4 ml) y la mezcla se mantuvo a $-78^\circ C$ durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (5 ml), después se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se repartió entre EtOAc-agua. La fase orgánica se separó, se lavó (salmuera), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para obtener un aceite de color amarillo claro que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Isco/0-100 % de EtOAc-hexano) para obtener 8-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-metil)tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (0,920 g, 73,6 %) en forma de una goma incolora que cristalizó en reposo al vacío. Este material se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método A): 2,287 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{18}H_{32}NO_4SSi$ $[M+H]^+$ m/z 386,182; encontrado 386,182. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7,20 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,81 (s, 4H), 2,03 (dt, $J = 3,91, 12,91$ Hz, 2H), 1,78 (dt, $J = 4,30, 13,30$ Hz, 2H), 1,68 (d, $J = 12,91$ Hz, 2H), 1,53 (d, $J = 12,52$ Hz, 2H), 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

126B. 8-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol



5 A una solución de 8-(4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (0,916 g, 2,376 mmol) en THF seco (10 ml), en atmósfera de N₂, se le agregó gota a gota trihidrofluoruro de trietilamina (1,160 ml, 7,13 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después la mezcla se repartió entre EtOAc-NaHCO₃ acuoso saturado y la fase orgánica se lavó (salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener 8-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (0,579 g, 90 %) en forma de una goma incolora que cristalizó en reposo al vacío. Este material era esencialmente puro y se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método A): 1,148 min. HRMS (ESI): calc. para C₁₂H₁₈NO₄S [M+H]⁺ m/z 272,096; encontrado 272,095. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,20 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,20 (t, J= 5,48 Hz, 1H), 4,46 (d, J= 5,09 Hz, 2H), 3,84 (s, 4H), 2,07 (dt, J= 3,91, 12,91 Hz, 2H), 1,81 (dt, J= 4,30, 13,30 Hz, 2H), 1,70 (d, J= 12,91 Hz, 2H), 1,55 (d, J= 12,52 Hz, 2H).

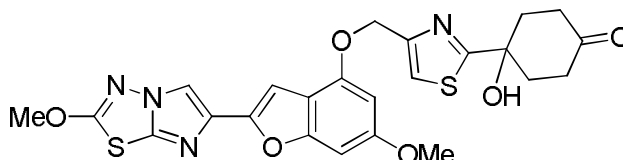
15 Ejemplos 126 y 127. 8-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol y 6-(4-(((2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



20 A un matraz secado al fuego se le agregó 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,600 g, 1,891 mmol) y 8-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (0,539 g, 1,985 mmol); después el matraz se purgó con N₂ y se agregó THF seco (15 ml). A la suspensión resultante se le agregó tri-*n*-butilfosfina (1,228 ml, 4,73 mmol) y después una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,205 g, 4,73 mmol) en THF seco (10 ml) durante ca. 30 min (mediante una bomba de jeringa). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h más y después se diluyó con EtOAc, se lavó (NaHCO₃ acuoso saturado, H₂O y salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener un semisólido de color ámbar claro. La cromatografía ultrarrápida (Isco/ 0-100 % de EtOAc-DCM) produjo 2 productos principales. La fracción 1 se identificó como 6-(4-(((2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,127 g, 12,15 %) y se aisló en forma de una espuma de color blanco. Este material se liofilizó a partir de MeCN-agua para obtener un sólido color crema. LC (Método A): 2,362 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₆H₂₅N₄O₆S₂ [M+H]⁺ m/z 553,121; encontrado 553,122. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,34 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,50 (a s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,89 (s, 4H), 3,77 (s, 3H), 2,63 (a s, 2H), 2,38 (a s, 2H), 1,79 (t, J= 6,26 Hz, 2H). La fracción 2 se identificó como 8-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (0,254 g, 23,54 %) y se aisló en forma de una espuma blanquecina. Este material se liofilizó a partir de MeCN-agua para obtener un sólido color crema. LC (Método A): 2,193 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₆H₂₇N₄O₇S₂ [M+H]⁺ m/z 571,132; encontrado 571,132. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,29 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,80 (s, 4H), 3,73 (s, 3H), 2,06 (dt, J= 3,13, 12,91 Hz, 2H), 1,78 (dt, J= 3,52, 13,30 Hz, 2H), 1,70 (d, J= 13,30 Hz, 2H), 1,53 (d, J= 12,52 Hz, 2H).

40 Ejemplo 128

45 4-hidroxi-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexanona

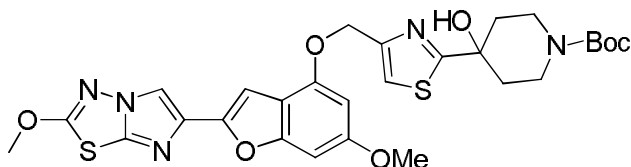


50 A una mezcla de 8-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (0,013 g, 0,023 mmol) en DCM (1 ml), se agregó TFA (0,2 ml), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente en un matraz sellado durante 18 h. Después los volátiles se evaporaron para obtener el producto impuro en forma de un sólido. La cromatografía ultrarrápida (Isco/ 0-100 % de EtOAc-DCM) produjo 4-hidroxi-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)-metil)tiazol-2-il)ciclohexanona (0,009 g, 75 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 2,208 min. HRMS (ESI): calc.

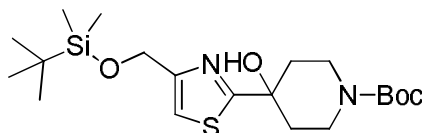
para $C_{24}H_{23}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 527,105; encontrado 527,106. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,30 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,54 (d, $J = 1,57$ Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,25 (dt, $J = 4,70, 14,09$ Hz, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,06 (m, 2H).

5 Ejemplo 129

4-hidroxi-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

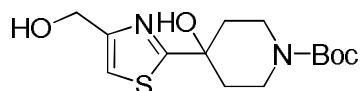


129A. 4-(4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



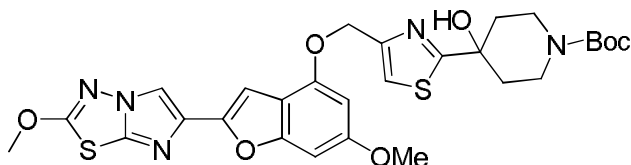
Una solución de 4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (0,738 g, 3,22 mmol) en THF seco (8 ml) se enfrió a -78 °C en atmósfera de N_2 y después se agregó gota a gota *n*-butil litio (1,45 M en hexanos, 2,440 ml, 3,54 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 35 min para obtener una solución de color de color pardo claro. A esta mezcla se le agregó lentamente una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,769 g, 3,86 mmol) en THF seco (2 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h para obtener una solución de color de color pardo claro. La reacción se inactivó después mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (5 ml), se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se repartió entre EtOAc-agua. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para obtener un aceite de color amarillo. Este aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyente para obtener 4-(4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,850 g, 61,6 %) en forma de una goma transparente e incolora. LC (Método A): 2,427 min. LCMS (APCI): calc. para $C_{20}H_{37}N_2O_4SSi$ $[M+H]^+$ m/z 429,22, encontrado 429,20.

129B. 4-hidroxi-4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución en agitación de 4-(4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,850 g, 1,983 mmol) en (11 ml), se le agregó trihidrofluoruro de trietilamina (1,60 ml, 9,83 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después la mezcla resultante se repartió entre EtOAc- $NaHCO_3$ acuoso saturado y la fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM-EtOAc como eluyente para obtener 4-hidroxi-4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,476 g, 77 %) en forma de un aceite transparente e incoloro. LC (Método A): 1,670 min. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 7,27 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,23 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,50 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 3,12 (a s, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,68 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

Ejemplo 129. 4-hidroxi-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

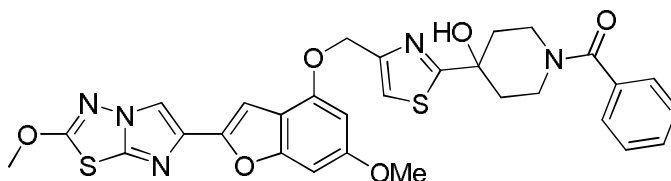


A una suspensión de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,202 g, 0,636 mmol) y 4-hidroxi-4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,200 g, 0,636 mmol) en THF seco (8 ml), se le agregó tri-*n*-butilfosfina (0,413 ml, 1,590 mmol), seguido de una solución de ADDP (0,401 g,

1,590 mmol) en THF (2 ml), añadida gota a gota durante 30 min mediante una bomba de jeringa. Después de agitar durante 30 min más, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM-EtOAc como eluyente para obtener el compuesto del título (0,263 g, 0,429 mmol, 67,4 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 2,387 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₈H₃₂N₅O₇S₂ [M+H]⁺ m/z 614,1743, encontrado 614,1755. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,97 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,19 (a s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,14 (a s, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,72 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

10 Ejemplo 130

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

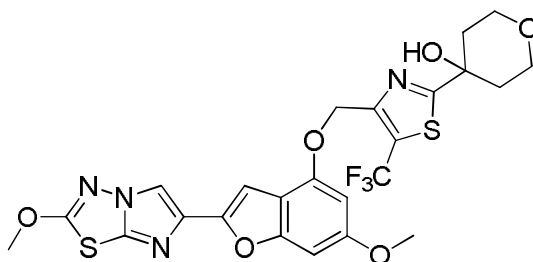


15

A una suspensión en agitación de 4-hidroxi-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,662 g, 1,079 mmol) en DCM (10 ml), se le agregó TFA (3 ml) y la solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente antes de que se concentrara a sequedad para obtener un aceite de color ámbar. Este aceite en bruto se repartió entre EtOAc-NaHCO₃ acuoso saturado y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad para obtener 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)piperidin-4-ol (0,554 g, 1,079 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color beis. LC (Método A): 1,980 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₃H₂₄N₅O₅S₂ [M+H]⁺ m/z 514,1219, encontrado 514,1228. A una solución en agitación de 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)piperidin-4-ol (0,031 g, 0,050 mmol) en DMF (1 ml), se le agregó DIEA (0,070 ml, 0,400 mmol) y ácido benzoico (0,0073 g, 0,060 mmol), seguido de HATU (0,023 g, 0,060 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se diluyó con DMF (1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa (Método A). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a sequedad y el residuo se liofilizó a partir de MeCN-agua para obtener el compuesto del título (0,022 g, 71,2 %) en forma de un sólido amorfo de color blanco. LC (Método A): 2,257 min. HRMS (ESI): calc. para C₃₀H₂₈N₅O₆S₂ [M+H]⁺ m/z 618,1481, encontrado 618,1484. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 5H), 6,98 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,30 (a s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,36 (a s, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,24 (a s, 1H), 2,03 (a s, 2H), 1,79 (m, 2H).

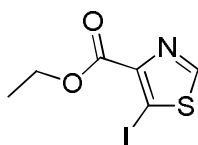
35 Ejemplo 131

4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)-oxi)metil)-5-(trifluorometil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol



40

131A. 5-yodotiazol-4-carboxilato de etilo



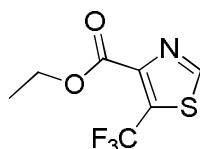
45

A una solución de 2-aminotiazol-4-carboxilato de etilo (2,92 g, 16,96 mmol) en diclorometano (100 ml), se le agregó NIS (5,00 g, 22,22 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y después

se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para obtener 2-amino-5-yodotiazol-4-carboxilato de etilo (4,75 g, 90 %) que se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método A): 1,549 min. LCMS (APCI): calc. para $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 298,94, encontrado 299,0.

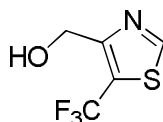
- 5 Una solución de 2-amino-5-yodotiazol-4-carboxilato de etilo (4,75 g, 15,93 mmol) en DMF (70 ml) se enfrió en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno y después se agregó *tert*-butilnitrito (2,74 ml, 23,04 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en salmuera y la mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía de columna (Isco, cartucho de 8 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexanos (de 0 a 50 %) para obtener el compuesto puro del título (0,825 g, 18 %). LC (Método A): 1,601 min. LCMS (APCI): calc. para $\text{C}_6\text{H}_7\text{INO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 283,92, encontrado 283,9. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 1,45 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 4,46 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 8,95 (s, 1H).

15 131B. 5-(trifluorometil)tiazol-4-carboxilato de etilo



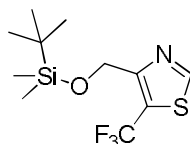
- 20 A un tubo sellable cargado con 5-yodotiazol-4-carboxilato de etilo (0,825 g, 2,91 mmol) y DMF seco (20 ml), se le agregó 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo (0,742 ml, 5,83 mmol) y después yoduro de cobre (I) (1,110 g, 5,83 mmol). El recipiente de reacción se selló y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 85 °C (temperatura del baño). La mezcla de reacción enfriada se absorbió en éter y se filtró a través de una almohadilla CELITE®. Después el filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Isco, cartucho de 24 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos (de 0 a 50 %) para obtener el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,438 g, 67 %). LC (Método A): 1,750 min. LCMS (APCI): calc. para $\text{C}_7\text{H}_7\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 226,01, encontrado 226,0. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 1,43 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 4,48 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 8,90 (s, 1H).

25 131C. (5-(trifluorometil)tiazol-4-il)metanol



- 30 A una solución enfriada en hielo de 5-(trifluorometil)tiazol-4-carboxilato de etilo (0,425 g, 1,887 mmol) en THF seco (50 ml), en atmósfera de nitrógeno, se le agregó borohidruro de litio (0,082 g, 3,77 mmol) de una vez, seguido de la adición gota a gota de metanol (0,153 ml, 3,77 mmol). Después se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se volvió a enfriar a 0 °C y después se inactivó cuidadosamente mediante la adición lenta de NH_4Cl acuoso saturado (10 ml) con agitación vigorosa. Después se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se repartió entre acetato de etilo-agua. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Isco, cartucho de 12 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos (de 0 a 100 %) para obtener el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (0,200 g, 58 %). Tiempo de retención de LC (Método A): 1,248 min. LCMS (APCI): calc. para $\text{C}_5\text{H}_5\text{F}_3\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 184,00, encontrado 184,0. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 4,90 (s, 2H), 8,96 (s, 1H).

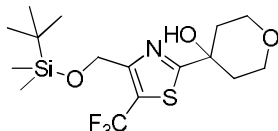
45 131D. 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-(trifluorometil)tiazol



- 50 A una solución de (5-(trifluorometil)tiazol-4-il)metanol (0,200 g, 1,092 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente, se le agregó imidazol (0,112 g, 1,638 mmol) y después *tert*-butilclorodimetilsilano (0,206 g, 1,365 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después la reacción se inactivó con MeOH y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Isco, cartucho de 12 g), eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexanos (de 0 a 50 %) para obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro (0,145 g, 45 %). LC (Método A): 2,409 min. LCMS (APCI): calc. para

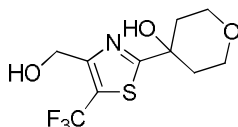
$C_{11}H_{19}F_3NOSSi$ $[M+H]^+$ m/z 298,09, encontrado 298,2. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 0,11 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), 4,92 (s, 2H), 8,84 (s, 1H).

131E. 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-(trifluorometil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol



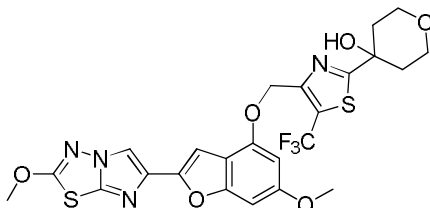
Una solución de 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-(trifluorometil)tiazol (0,145 g, 0,488 mmol) en THF seco (5 ml) se enfrió a -78 °C en atmósfera de nitrógeno antes de agregar gota a gota *n*-butil litio (1,5 M en hexanos, 0,390 ml, 0,585 mmol). La solución obtenida se agitó durante 15 min a -78 °C antes de que se agregara lentamente una solución de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (0,054 ml, 0,585 mmol) en THF seco (1 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 °C durante 1 h y después se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (1,5 ml). Después se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó (salmuera), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para obtener un aceite de color amarillo claro. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Isco, cartucho de 12 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos (de 0 a 50 %) para obtener el compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro (0,185 g, 95 %). LC (Método A): 2,415 min. LCMS (APCI): calc. para $C_{16}H_{27}F_3NO_3SSi$ $[M+H]^+$ m/z 398,14, encontrado 398,2. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 0,10 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), 1,61 (a s, 1H), 1,75-1,82 (m, 2H), 2,25-2,36 (m, 2H), 3,83-3,97 (m, 4H), 4,84 (d, $J=0,8$ Hz, 2H).

131F. 4-(4-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol



A una solución de 4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-(trifluorometil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (0,185 g, 0,465 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente, se le agregó TBAF (75 % de solución en agua, 0,252 ml, 0,698 mmol). Después de 30 min de agitación, se agregó otro equivalente de TBAF (75 % de solución en agua, 0,168 ml, 0,465 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h más. La mezcla resultante se inactivó con salmuera y después se agregó diclorometano. La capa orgánica aislada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Isco, cartucho de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexanos (de 0 a 100 %) para obtener el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro (0,101 g, 77 %). LC (Método A): 1,504 min. LCMS (APCI): calc. para $C_{10}H_{13}F_3NO_3S$ $[M+H]^+$ m/z 284,06, encontrado 284,0. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 1,65 (a s, 1H), 1,79 (dd, $J=2,0, 14,0$ Hz, 2H), 2,28-2,38 (m, 2H), 2,71 (a s, 1H), 3,82-3,97 (m, 4H), 4,81 (d, $J=1,2$ Hz, 2H).

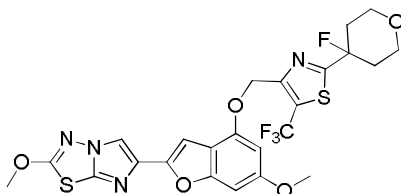
Ejemplo 131. 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-(trifluorometil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol



A una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,090 g, 0,284 mmol) y 4-(4-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (0,100 g, 0,355 mmol) en atmósfera de nitrógeno, se le agregó THF seco (5 ml). A la suspensión resultante se le agregó tri-*n*-butilfosfina (0,184 ml, 0,709 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,181 g, 0,709 mmol) en THF seco (2,5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min y después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Isco, cartucho de 24 g) que se eluyó con un gradiente de EtOAc en DCM (de 0 a 50 %) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,108 g, 65 %). LC (Método A): 2,689 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{24}H_{22}F_3N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 583,0933, encontrado 523,0967. RMN 1H ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ ppm: 1,70 (d, $J=13,3$ Hz, 2H), 2,06-2,17 (m, 2H), 3,62-3,83 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 6,63 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,86 (s, 2H), 8,38 (s, 1H).

Ejemplo 132

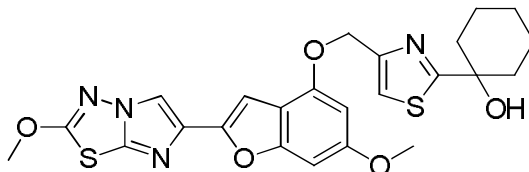
6-(4-((2-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-5-(trifluorometil)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



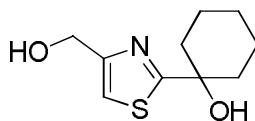
10 A una suspensión enfriada en hielo de 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-(trifluorometil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (0,052 g, 0,089 mmol) en diclorometano (10 ml), en nitrógeno, se le agregó gota a gota DAST (0,029 ml, 0,223 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 min y después se retiró el baño de enfriamiento y la solución resultante de color amarillo claro se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a 0 °C, se inactivó mediante la adición gota a gota de NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y se agitó vigorosamente durante 15 min para garantizar la inactivación completa. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado después la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Isco, cartucho de 24 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc en DCM (de 0 a 50 %) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,045 g, 86 %). LC (Método A): 2,492 min. LCMS (ESI): calc. para C₂₄H₂₁F₄N₄O₅S₂ [M+H]⁺ m/z 585,0890, encontrado 585,0904. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 2,03-2,39 (m, 4H), 3,69 (td, J= 2,0, 11,7 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,85-3,92 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 5,43 (s, 2H), 6,65 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 6,87 (s, 2H), 8,38 (s, 1H).

Ejemplo 133

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



30 133A: 1-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)ciclohexanol



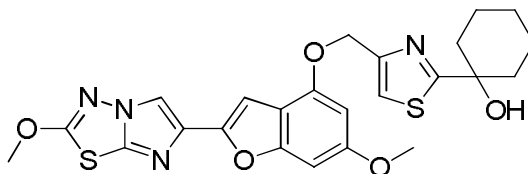
35 Método general: Una solución de 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-tiazol (Ejemplo 37B, 0,195 g, 0,632 mmol) en THF seco (5 ml) se enfrió a -78 °C en atmósfera de nitrógeno antes de que se agregara gota a gota *n*-butil litio (1,5 M en hexanos, 0,506 ml, 0,759 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 min y después se agregó una solución de ciclohexanona (0,075 mg, 0,759 mmol) en THF seco (1 ml) y la agitación continuó a -78 °C durante 1 h. Después la reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado (1,5 ml), se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó (salmuera), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para obtener un aceite de color amarillo claro. El 1-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexanol en bruto obtenido (0,185 g, 89 %) se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método A): 2,391 min. LCMS (APCI): calc. para C₁₆H₃₀NO₂SSi [M+H]⁺ m/z 328,18, encontrado 328,2.

45 A una solución de 1-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexanol en bruto (0,185 g, 0,480 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente, se le agregó TBAF (75 % de solución en agua, 0,260 ml, 0,720 mmol). Después de 30 min, se agregó otro equivalente de TBAF (75 % de solución en agua, 0,173 ml, 0,480 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h más. Después la mezcla de reacción se inactivó con salmuera y se agregó DCM. La capa orgánica aislada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Isco, cartucho de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexanos (de 0 a 100 %) para obtener el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro (0,076 g, 74%). LC (Método A): 1,319 min. LCMS (APCI): calc. para C₁₀H₁₆NO₂S [M+H]⁺ m/z 214,09, encontrado 214,2. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 1,18-1,32 (m, 1H), 1,48-1,75 (m, 7H), 1,84 (td, J= 3,9, 12,9 Hz, 2H),

4,50 (dd, $J = 0,8, 5,9$ Hz, 2H), 5,22 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 7,21 (s, 1H).

Ejemplo 133. 1-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiidimadzo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexanol

5



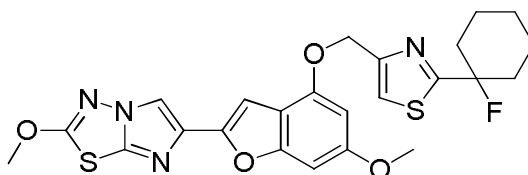
A una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiidimadzo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,090 g, 0,284 mmol) y 1-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)ciclohexanol (0,076 g, 0,355 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se le agregó THF seco (5 ml). A la suspensión resultante, se le agregó tri-n-butilfosfina (0,184 ml, 0,709 mmol) y después se agregó gota a gota una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,181 g, 0,709 mmol) en THF seco (2,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Isco, cartucho de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en diclorometano (de 0 a 50 %) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,104 g, 72 %). LC (Método A): 2,339 min. LCMS (ESI): calc. para C₂₄H₂₅N₄O₅S₂ [M+H]⁺ m/z 513,1266, encontrado 513,1256. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 1,20-1,36 (m, 1H), 1,48-1,79 (m, 7H), 1,88 (td, $J = 3,5, 12,5$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,24 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 6,61 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,82-6,84 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).

20

Ejemplo 134

6-(4-((2-(1-fluorociclohexil)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiidimadzo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

25



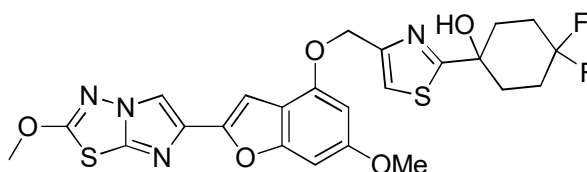
A una suspensión enfriada en hielo de 1-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiidimadzo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexanol (0,050 g, 0,098 mmol) en diclorometano (10 ml), en atmósfera de nitrógeno, se le agregó gota a gota DAST (0,032 ml, 0,244 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min, después se retiró el baño de enfriamiento y la solución resultante de color amarillo claro se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a 0 °C, se inactivó mediante la adición gota a gota de NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y se agitó vigorosamente durante 15 min para garantizar la inactivación completa. La mezcla resultante diluyéndose volvió a diluir con diclorometano y solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Isco, cartucho de 24 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en diclorometano (de 0 a 50 %) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,037 g, 74 %). LC (Método A): 2,524 min. LCMS (ESI): calc. para C₂₄H₂₄FN₄O₄S₂ [M+H]⁺ m/z 515,1223, encontrado 515,1203. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 1,30-1,46 (m, 1H), 1,56-1,73 (m, 5H), 1,95-2,13 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 6,62 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,83-6,85 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).

40

Ejemplo 135

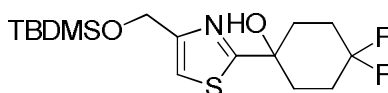
4,4-difluoro-1-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiidimadzo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexanol

45



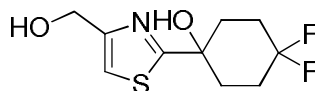
50

135A. 1-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-4,4-difluorociclohexanol



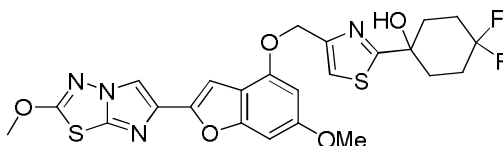
Una solución de 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (Ejemplo 37B, 0,500 g, 1,622 mmol) en THF seco (8 ml) se enfrió a -78 °C en atmósfera de N₂ y después se agregó gota a gota *n*-butil litio (1,45 M en hexanos, 0,714 ml, 1,784 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 35 min para obtener una solución de color de color pardo claro. A esta mezcla se le agregó lentamente una solución de 4,4-difluorociclohexanona (0,218 g, 1,622 mmol) en THF seco (2 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h para obtener una solución de color de color pardo claro. La reacción después se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado (5 ml), se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se repartió entre EtOAc-agua. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó para obtener un aceite de color amarillo claro. Este aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM-EtOAc como eluyente para obtener 1-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-4,4-difluorociclohexanol (0,289 g, 49,0 %) en forma de un sólido de color beis. LC (Método A): 2,354 min. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 7,32 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 2,21-1,99 (m, 6H), 1,86 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

135B. 4,4-difluoro-1-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)ciclohexanol



A una solución de 1-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-4,4-difluorociclohexanol (0,289 g, 0,795 mmol) en THF seco (10 ml), en atmósfera de N₂, se le agregó gota a gota trihidrofluoruro de trietilamina (0,647 ml, 3,97 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después la mezcla se diluyó con EtOAc y la solución se lavó (NaHCO₃ acuoso saturado), se secó (MgSO₄) y se evaporó para obtener 4,4-difluoro-1-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)ciclohexanol (0,164 g, 83 %) en forma de un sólido de color blanco. Este material se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC (Método A): 1,332 min. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 7,28 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,25 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,21 – 1,99 (m, 6H), 1,88 (m, 2H).

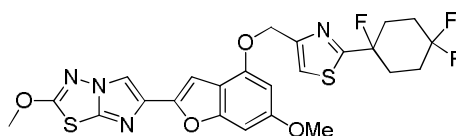
Ejemplo 135. 4,4-difluoro-1-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexanol



A una suspensión de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,186 g, 0,586 mmol) y 4,4-difluoro-1-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)ciclohexanol (0,146 g, 0,586 mmol) en THF seco (8 ml), se le agregó tri-*n*-butilfosfina (0,380 ml, 1,464 mmol), seguido de una solución de ADDP (0,369 g, 1,464 mmol) en THF (2 ml) añadida gota a gota durante 30 min mediante una bomba de jeringa. Después de agitar durante 30 min más, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM-EtOAc como eluyente para obtener un sólido de color beis con un tinte amarillo. Este sólido se volvió a triturar con acetonitrilo y el sólido resultante se filtró, se enjuagó con dietiléter y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (0,250 g, 78 %) en forma de un sólido de color beis. LC (Método A): 2,322 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₄H₂₃F₂N₄O₅S₂ [M+H]⁺ *m/z* 549,1078, encontrado 549,1101. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,62 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,29 (a s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,20–2,01 (m, 6H), 1,91 (m, 2H).

Ejemplo 136

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

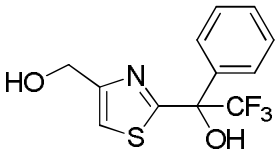
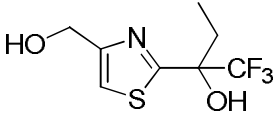
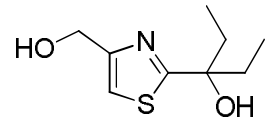
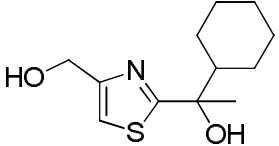
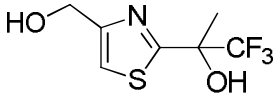


A una mezcla enfriada en hielo de 4,4-difluoro-1-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexanol (0,050 g, 0,091 mmol) en diclorometano (4 ml), en atmósfera de N₂,

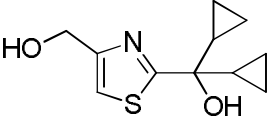
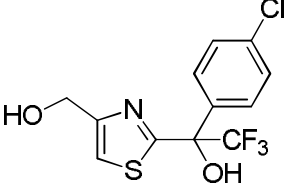
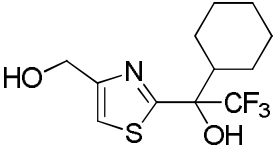
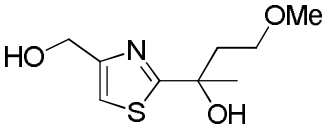
se le agregó gota a gota DAST (0,036 ml, 0,273 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h antes de inactivarla con NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, después de lo cual la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en DCM para obtener el compuesto del título (0,007 g, 0,013 mmol, 13,95 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 2,322 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₄H₂₂F₃N₄O₄S₂ [M+H]⁺ m/z 551,1035, encontrado 551,1055. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,84 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,34-2,07 (m, 8H).

10 Preparación de alcoholes

Los siguientes alcoholes adicionales se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en el ejemplo 133A;

Estructura	Fórmula	Calc [M+H] ⁺ m/z	LCMS encontrado [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	RMN
	C ₁₂ H ₁₀ F ₃ NO ₂ S	290,046	290,047	1,661 / A	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 4,59 (dd, J= 0,8, 5,5 Hz, 2H), 5,37 (t, J= 5,9 Hz, 1H), 7,37-7,45 (m, 3H), 7,51-7,52 (m, 1H), 7,70-7,74 (m, 2H), 8,28 (s, 1H).
	C ₈ H ₁₀ F ₃ NO ₂ S	242,046	242,047	1,254 / A	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 0,74 (t, J= 7,4 Hz, 3H), 1,95-2,08 (m, 1H), 2,18-2,31 (m, 1H), 4,55 (d, J= 5,5 Hz, 2H), 5,32 (t, J= 5,9 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,46 (s, 1H).
	C ₉ H ₁₅ NO ₂ S	202,09	202,2	1,165 / A	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 0,73 (t, J= 7,4 Hz, 6H), 1,67-1,90 (m, 4H), 4,51 (dd, J= 0,8, 5,5 Hz, 2H), 5,21 (t, J= 5,9 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 7,20-7,21 (m, 1H).
	C ₁₂ H ₁₉ NO ₂ S	242,12	242,2	1,702 / A	RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ ppm: 1,00-1,32 (m, 5H), 1,41-1,50 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,59-1,88 (m, 5H), 4,65 (s, 2H), 7,23 (s, 1H).
	C ₇ H ₈ F ₃ NO ₂ S	228,030	228,030	1,134 / A	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1,73 (s, 3H), 4,55 (d, J= 5,1 Hz, 2H), 5,33 (t, J= 5,9 Hz, 1H), 7,47-7,49 (m, 1H), 7,52 (a s, 1H).

(continuación)

Estructura	Fórmula	Calc [M+H] ⁺ m/z	LCMS encontrado [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	RMN
	C ₁₁ H ₁₅ NO ₂ S	226,090	226,090	1,389 / A	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 0,18-0,27 (m, 2H), 0,33-0,51 (m, 6H), 1,28-1,39 (m, 2H), 4,52 (d, J= 3,5 Hz, 2H), 5,22 (a s, 2H), 7,21 (s, 1H).
	C ₁₂ H ₉ ClF ₃ NO ₂ S	324,01	324,0	1,905 / A	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 4,59 (d, J= 3,9 Hz, 2H), 5,34-5,42 (m, 1H), 7,48-7,55 (m, 3H), 7,75 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 8,45 (s, 1H).
	C ₁₂ H ₁₆ F ₃ NO ₂ S	296,093	296,094	1,837 / A	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 0,95-1,38 (m, 6H), 1,53-1,86 (m, 4H), 2,18-2,30 (m, 1H), 4,54 (d, J= 3,9 Hz, 2H), 5,33 (t, J= 4,7 Hz, 1H), 7,07 (a s, 1H), 7,42 (s, 1H).
	C ₉ H ₁₅ NO ₃ S	218,09	218,2	1,008 / A	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1,47 (s, 3H), 1,94-2,10 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,15-3,24 (m, 1H), 3,38-3,46 (m, 1H), 4,50 (dd, J= 0,8, 5,5 Hz, 2H), 5,23 (t, J= 5,9 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 7,22 (s, 1H).

Ejemplos 137 a 147

- 5 Los siguientes ejemplos adicionales se prepararon, aislaron y caracterizaron usando los métodos descritos en los Ejemplos 133 y 134 anteriores.

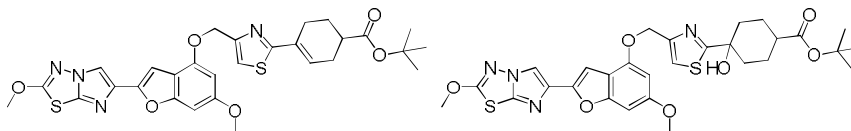
Ej.	Estructura	Fórmula	Calc [M+H] ⁺ m/z	LCMS encontrado [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	RMN
137		C ₂₈ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₅ S ₂	589,082	589,084	2,354 / A	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 3,80 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 6,65 (d, J=1,6 Hz, 1H), 6,83-6,84 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,38-7,42 (m, 3H), 7,71-7,76 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,39 (d, J=10,2 Hz, 2H).
138		C ₂₂ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₅ S ₂	541,082	541,080	2,258 / A	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 0,75 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,99-2,10 (m, 1H), 2,24-2,34 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 6,61 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,82-6,84 (m, 1H), 6,97 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).
139		C ₂₂ H ₁₈ F ₄ N ₄ O ₅ S ₂	543,078	543,079	2,472 / A	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 0,86 (t, J=7,4 Hz, 3H), 2,34-2,47 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 6,61 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,83-6,85 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).
140		C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₅ S ₂	501,126	501,128	2,302 / A	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 0,74 (t, J=7,4 Hz, 6H), 1,71-1,92 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 5,49 (s, 1H), 6,60 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,81-6,83 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).
141		C ₂₃ H ₂₃ FN ₄ O ₅ S ₂	503,122	503,122	2,492 / A	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 0,81 (t, J=7,4 Hz, 6H), 1,97-2,18 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 5,60 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,82-6,84 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).
142		C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₅ S ₂	541,157	541,157	2,423 / A	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 0,82-1,20 (m, 4H), 1,43-1,83 (m, 7H), 1,47 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,26 (s, 2H), 5,71 (s, 1H), 6,60 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,80-6,82 (m, 1H), 6,96 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,36 (s, 1H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Fórmula	Calc [M+H] ⁺ m/z	LCMS encontrado [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	RMN
143		C ₂₁ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₅ S ₂	527,067	527,067	2,240 / A	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1,77 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 6,62 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 6,82-6,85 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,64 (a s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).
144		C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₅ S ₂	525,126	525,126	2,318 / A	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 0,20-0,29 (m, 2H), 0,36-0,54 (m, 6H), 1,32-1,41 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,26 (s, 2H), 5,36 (s, 1H), 6,62 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 6,82-6,83 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,36 (s, 1H).
145		C ₂₆ H ₁₈ ClF ₃ N ₄ O ₅ S ₂	623,043	623,044	2,462 / A	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 3,80 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 6,65 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 6,83-6,84 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,77 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,56 (s, 1H).
146		C ₂₈ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₅ S ₂	595,129	595,130	2,467 / A	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 0,91-1,88 (m, 10H), 2,20-2,31 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 6,60 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 6,80-6,82 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,17 (a s, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,36 (s, 1H).
147		C ₂₃ H ₂₃ FN ₄ O ₅ S ₂	517,121	517,123	2,226 / A	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1,77 (d, J= 22,3 Hz, 3H), 2,22-2,44 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,29-3,36 (m, 1H), 3,39-3,47 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 6,61 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 6,82-6,85 (m, 1H), 6,98 (d, J= 0,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).

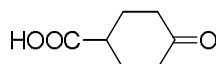
Ejemplos 148 y 149

4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohex-3-encarboxilato de *terc*-butilo y 4-hidroxi-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexancarboxilato de *terc*-butilo, respectivamente.



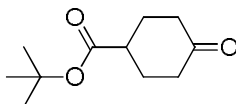
148A. Ácido 4-oxociclohexancarboxílico

10



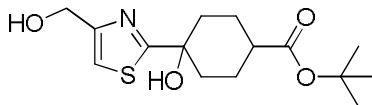
A una solución de 4-oxociclohexancarboxilato de etilo (5,00 g, 29,4 mmol) en una mezcla de metanol (30 ml) y THF (125 ml), se le agregó una solución acuosa de NaOH (3 N, 29,4 ml, 88 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla enfriada se concentró a presión reducida, el concentrado acuoso se acidificó (pH 1) con HCl 1 N y la mezcla se extrajo con DCM (x3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (3,175 g, 76 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 1,70-1,86 (m, 2H), 2,03-2,14 (m, 2H), 2,18-2,30 (m, 2H), 2,32-2,46 (m, 2H), 2,66-2,77 (m, 1H), 12,32 (a s, 1H).

20

148B. 4-oxociclohexancarboxilato de *terc*-butilo

A una solución enfriada en hielo de ácido 4-oxociclohexancarboxílico (3,175 g, 22,34 mmol) en piridina (12 ml, 148 mmol) y *terc*-butanol (17 ml, 178 mmol), se le agregó POCl₃ puro (3,0 ml, 32,2 mmol). Después se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla cruda se vertió después en agua y el producto se extrajo con EtOAc (3x). El extracto orgánico combinado se lavó con HCl 2 N (x2) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo en bruto obtenido se usó tal cual sin purificación adicional (3,02 g, 68 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 1,41 (s, 9H), 1,70-1,85 (m, 2H), 2,01-2,13 (m, 2H), 2,18-2,29 (m, 2H), 2,32-2,45 (m, 2H), 2,63-2,75 (m, 1H).

30

148C. 4-hidroxi-4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)ciclohexancarboxilato de *terc*-butilo

35

A una solución de 2-bromo-4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (Ejemplo 37B, 0,200 g, 0,649 mmol) en THF seco (5 ml), enfriada a -78 °C en atmósfera de nitrógeno, se le agregó gota a gota *n*-butil litio (1,5 M en hexanos, 0,519 ml, 0,778 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 5 min antes de que una solución previamente enfriada (-78 °C) de 4-oxociclohexancarboxilato de *terc*-butilo (0,129 g, 0,649 mmol) en THF seco (1 ml) se agregara mediante una cánula en la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1,5 h, y después la reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado (3 ml). Después se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó (salmuera), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para obtener el producto en bruto, 4-(4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-4-hidroxiciclohexancarboxilato de *terc*-butilo (0,177 g, 64 %), en forma de un aceite de color amarillo claro. Este material se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC (Método A): 2,447 min. LCMS (APCI): calc. para C₂₁H₃₈NO₄SSi [M+H]⁺ m/z 428,23, encontrado 428,2.

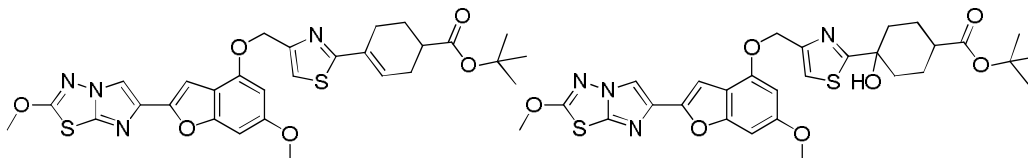
45

A una solución de 4-(4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)-4-hidroxiciclohexancarboxilato de *terc*-butilo (0,277 g, 0,415 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente, se le agregó TBAF (75 % de solución en agua, 0,299 ml, 0,829 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h, después la reacción se inactivó con salmuera y la mezcla resultante se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Isco, cartucho de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en diclorometano (de 0 a 100 %) para obtener el compuesto deseado en forma de un aceite viscoso incoloro que era una mezcla de isómeros *cis* y *trans* (0,073 g, 56 %). LC

55

(Método A): 1,768, 1,789 min. LCMS (APCI): calc. para $C_{15}H_{24}NO_4S$ $[M+H]^+$ m/z 314,14, encontrado 314,2. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 1,40 (s, 9H), 1,52-1,93 (m, 7H), 2,01-2,12 (m, 1H), 2,17-2,28 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 5,23 (t, $J=5,1$ Hz, 1H), 5,78 (d, $J=11,7$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J=11,3$ Hz, 1H).

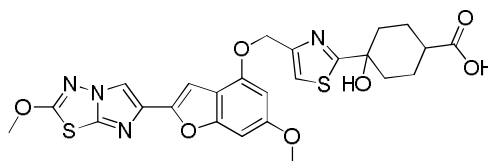
- 5 Ejemplos 148 y 149. 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohex-3-encarboxilato de *tert*-butilo y 4-hidroxi-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexancarboxilato de *tert*-butilo, respectivamente.



- 10 A una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,070 g, 0,221 mmol) y 4-hidroxi-4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)ciclohexancarboxilato de *tert*-butilo (0,069 g, 0,221 mmol), se le agregó THF seco (5 ml) y el recipiente se purgó con nitrógeno. A la suspensión resultante se le agregó tri-
 15 butilfosfina (0,143 ml, 0,551 mmol), seguido de la adición gota a gota de una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,141 g, 0,551 mmol) en THF seco (2,5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Isco, cartucho de 24 g) usando un gradiente de 0-100 % de EtOAc en DCM para obtener dos
 20 fracciones. La fracción 1 se obtuvo en forma de un sólido que se volvió a triturar con MeOH para obtener (después de la filtración, el lavado con MeOH y el secado al vacío) 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohex-3-encarboxilato de *tert*-butilo (0,011 g, 8 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 2,567 min. HRMS (ESI) calc. para $C_{29}H_{31}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 595,168, encontrado 595,168. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 1,38 (s, 9H), 1,64 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,25-2,65 (m, 5H), 3,77 (s, 3H), 4,17 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 6,57 (d, $J=1,57$ Hz, 1H), 6,61 (a s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,33 (s, 1H). La fracción 2 se volvió a purificar mediante HPLC preparativa (Método A) para obtener 4-hidroxi-4-(4-(((6-
 25 metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexancarboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco que era una mezcla de isómeros *cis* y *trans* (0,010 g, 7 %). LC (Método A): 2,320 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{29}H_{33}N_4O_7S_2$ $[M+H]^+$ m/z 613,1791, encontrado 613,1789. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 1,39 (s, 4,5H), 1,41 (s, 4,5H), 1,61-1,98 (m, 7H), 2,04-2,16 (m, 1H), 2,21-2,31 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,21 (s, 3H), 5,24 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,87 (a s, 1H), 6,60 (d, $J=2,0$ Hz, 0,5H), 6,61 (d, $J=2,0$ Hz, 0,5H), 6,81-6,84 (m, 1H), 6,97 (d, $J=0,8$ Hz, 0,5H), 6,98 (d, $J=0,8$ Hz, 0,5H), 7,65 (s, 0,5H), 7,68 (s, 0,5H), 8,36 (s, 0,5H), 8,37 (s, 0,5H).

Ejemplo 150

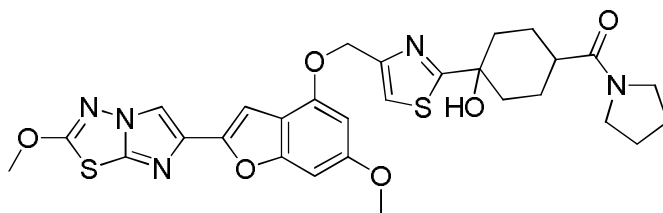
- 35 Ácido 4-hidroxi-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexancarboxílico



- 40 A una solución de 4-hidroxi-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexancarboxilato de *tert*-butilo (0,486 g, 0,587 mmol) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente, se le agregó TFA (2,261 ml, 29,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,5 h. La mezcla resultante se diluyó con tolueno y los volátiles se retiraron después a presión reducida. El aceite de color naranja
 45 obtenido se coevaporó con metanol (x2) para obtener el compuesto crudo del título (0,297 g, 91 %) en forma de un sólido de color naranja que era una mezcla de isómeros *cis* y *trans*. Este material se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC (Método A): 2,110, 2,142 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{25}H_{25}N_4O_7S_2$ $[M+H]^+$ m/z 557,1165, encontrado 557,1169. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 1,60-2,15 (m, 8H), 2,24-2,35 (m, 1H), 2,21-2,31 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,21 (s, 3H), 5,24 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,90 (s, 0,5H), 5,92 (s, 0,5H), 6,61 (d, $J=2,0$ Hz, 0,5H), 6,62 (d, $J=2,0$ Hz, 0,5H), 6,82-6,85 (m, 1H), 6,99 (d, $J=0,4$ Hz, 0,5H), 7,00 (d, $J=0,8$ Hz, 0,5H), 7,66 (s, 0,5H), 7,67 (s, 0,5H), 8,38 (s, 1H).

Ejemplo 151

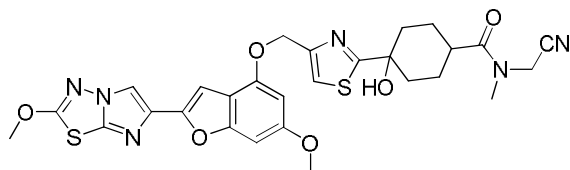
- 55 (4-hidroxi-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexil)(pirrolidin-1-il)metanona



5 A una solución de ácido 4-hidroxi-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexancarboxílico (0,025 g, 0,045 mmol) y pirrolidina (3,71 μ l, 0,045 mmol) en DMF (1 ml), se le agregó DIEA (0,039 ml, 0,225 mmol), seguido de HATU (0,0214 g, 0,056 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (Método A) para obtener dos fracciones. La fracción 1 se identificó como el isómero A del compuesto del título (0,008 g, 25 %). LC (Método A): 2,236 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₉H₃₂N₅O₆S₂ [M+H]⁺ m/z 610,1794, encontrado 610,1777. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 1,60-1,91 (m, 11), 2,28-2,36 (m, 2H), 3,24 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,19 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 5,80 (a s, 1H), 6,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,81-6,84 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,38 (s, 1H). La fracción 2 se volvió a purificar mediante HPLC preparativa (Método A) para obtener el isómero B puro del compuesto del título (0,004 g, 14 %). LC (Método A): 2,301 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₉H₃₂N₅O₆S₂ [M+H]⁺ m/z 610,1794, encontrado 610,1791. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 1,51-1,60 (m, 2H), 1,70-2,04 (m, 11H), 3,27 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 5,90 (s, 1H), 6,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,82-6,84 (m, 1H), 6,97 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).

20 Ejemplo 152

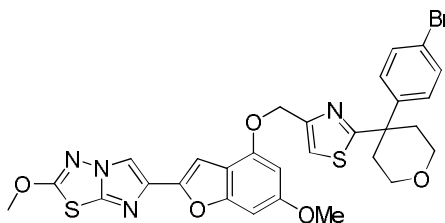
N-(cianometil)-4-hidroxi-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N-metilciclohexancarboxamida



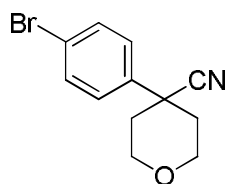
25 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-hidroxi-4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)ciclohexancarboxílico y 2-(metilamino)acetoniitrilo de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 151 anterior. La mezcla del producto en bruto se separó en sus dos isómeros usando HPLC preparativa (Método A). Isómero A. LC (Método A): 2,143 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₈H₂₉N₆O₆S₂ [M+H]⁺ m/z 609,1590, encontrado 609,1581. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 1,61-1,88 (m, 7H), 2,27-2,34 (m, 1H), 2,78-2,89 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 5,88 (a s, 1H), 6,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,81-6,85 (m, 1H), 7,00 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,37 (s, 1H). Isómero B. LC (Método A): 2,177 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₈H₂₉N₆O₆S₂ [M+H]⁺ m/z 609,1590, encontrado 609,1580. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 1,49-1,62 (m, 2H), 1,74-1,90 (m, 4H), 1,96-2,10 (m, 2H), 2,72-2,85 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 5,94 (a s, 1H), 6,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,82-6,85 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).

40 Ejemplo 153

6-(4-((2-(4-(4-bromofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

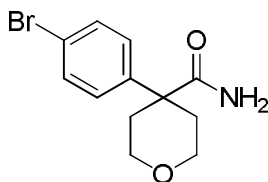


45 153A. 4-(4-bromofenil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo



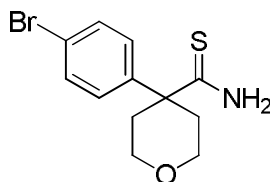
Una solución de 2-(4-bromofenil)acetonitrilo (1,00 g, 5,10 mmol) en THF seco (5,85 ml) se trató con hidróxido de sodio 17 M (9,00 ml, 153 mmol), sulfato ácido de tetrabutilamonio (0,173 g, 0,510 mmol) y 1-cloro-2-(2-cloroetoxi)etano (0,628 ml, 5,36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h, después la mezcla enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N, agua y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. Después el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en hexanos para obtener 4-(4-bromofenil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (1,11 g, 82 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. LC (Método F): 2,080 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7,66 (ddd, J = 2,0, 2,7, 8,6 Hz, 2H), 7,52 (ddd, J = 2,0, 2,7, 8,6 Hz), 4,01 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,12 – 1,99 (m, 4H).

153B. 4-(4-bromofenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



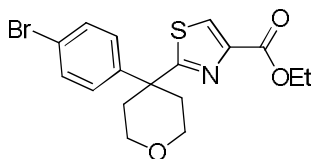
Se agitó 4-(4-bromofenil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (1,09 g, 4,10 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (3 ml) a temperatura ambiente durante 40 h. Después la mezcla se vertió en hielo, la suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se lavó intensamente con agua hasta que el pH del lavado fue neutro. El sólido de color blanco resultante se enjuagó con hexanos y después se secó a presión reducida para obtener 4-(4-bromofenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (1,065 g, 92 %). LC (Método F): 1,835 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7,53 (dt, J = 2,5, 9,0 Hz, 2H), 7,32 (dt, J = 2,5, 9,0 Hz, 2H), 7,23 (a s, 1H), 7,06 (a s, 1H), 3,73 (dt, J = 3,7, 11,7 Hz, 2H), 3,46 (dt, J = 2,0, 11,7 Hz, 2H), 2,40 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 1,77 (m, 2H).

25 153C. 4-(4-bromofenil)tetrahidro-2H-piran-4-carbotioamida



A una solución en agitación de 4-(4-bromofenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (1,00 g, 3,52 mmol) en THF (12 ml), se le agregó reactivo de Lawesson (0,712 g, 1,760 mmol) de una vez y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h. Después la mezcla de reacción enfriada se concentró prácticamente a sequedad y se repartió entre EtOAc-NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyente para obtener 4-(4-bromofenil)tetrahidro-2H-piran-4-carbotioamida en forma de un sólido de color blanco (0,771 g, 73,0 %). LC (Método F): 1,993 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 9,70 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,54 (ddd, J = 2,0, 2,7, 8,6 Hz, 2H), 7,40 ((ddd, J = 2,0, 2,7, 8,6 Hz, 2H), 3,59 (m, 4H), 2,60 (m, 2H), 2,07 (m, 2H).

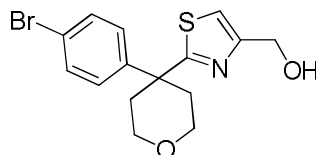
153D. 2-(4-(4-bromofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-carboxilato de etilo



A una mezcla de 4-(4-bromofenil)tetrahidro-2H-piran-4-carbotioamida (0,725 g, 2,415 mmol) en isopropanol (10 ml), se le agregó bromopiruvato de etilo (0,365 ml, 2,90 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,75 h. La mezcla enfriada se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado y la fase orgánica se lavó con salmuera,

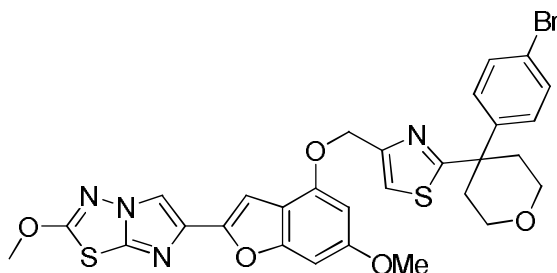
se secó sobre (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en hexanos para obtener 2-(4-(4-bromofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (0,288 g, 30,1 %) en forma de un aceite transparente e incoloro. LC (Método F): 2,320 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,46 (s, 1H), 7,55 (dt, *J* = 2,4, 9,0 Hz, 2H), 7,38 (dt, *J* = 2,4, 9,0 Hz, 2H), 4,29 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

153E. (2-(4-(4-bromofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol



10 A una solución enfriada en hielo de 2-(4-(4-bromofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (0,288 g, 0,727 mmol) en THF (3,6 ml), se le agregó LiBH₄ (0,0314 g, 1,441 mmol) de una vez y después MeOH (0,058 ml, 1,441 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 min y después a temperatura ambiente durante 16 h. Después la mezcla se volvió a enfriar a 0 °C y se inactivó cuidadosamente mediante la adición gota a gota de NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, después de lo cual la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en hexanos para obtener (2-(4-(4-bromofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol (0,226 g, 89 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método F): 2,111 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7,52 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 5,28 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,53 (dd, *J* = 1,2, 5,9 Hz, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,69 (t, *J* = 4,3 Hz, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,29 (m, 2H).

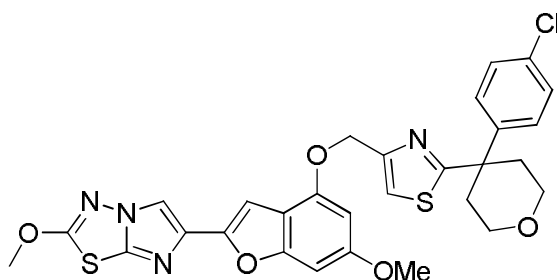
Ejemplo 153. 6-(4-((2-(4-(4-bromofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



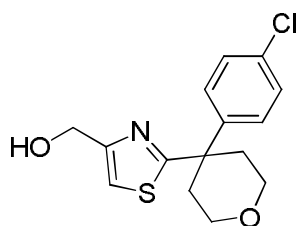
25 A un matraz secado al fuego que contenía 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,035 g, 0,110 mmol) y (2-(4-(4-bromofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol (0,039 g, 0,110 mmol), se le agregó THF seco (4 ml) y después tri-*n*-butilfosfina (0,072 ml, 0,276 mmol). A la suspensión resultante, se le agregó gota a gota una solución de ADDP (0,070 g, 0,276 mmol) en THF (1 ml) durante 30 min mediante una bomba de jeringa. Después de agitar durante 1,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y después se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó y el material en bruto se trituró con DMSO, se filtró, se enjuagó con acetonitrilo y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (0,035 g, 48,6 %) en forma de un sólido de color beis. LC (Método F): 2,732 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₉H₂₆BrN₄O₅S₂ [M+H]⁺ *m/z* 653,0528, encontrado 653,0530. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,36 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,74 – 3,70 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,35 – 2,28 (m, 2H).

40 Ejemplo 154

6-(4-((2-(4-(4-clorofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



154A. (2-(4-(4-clorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol

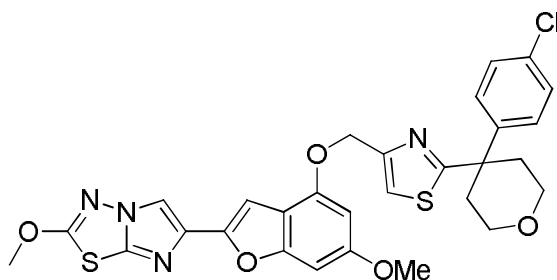


5

El alcohol se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 153. LC (Método F): 2,076 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7,40 (m, 4H), 7,34 (m, 1H), 5,28 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 1,2, 5,9 Hz, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,30 (m, 2H).

10

Ejemplo 154. 6-(4-((2-(4-(4-clorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



15

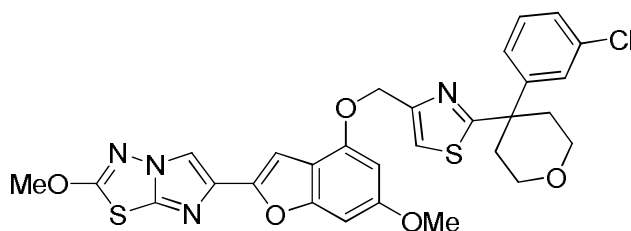
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 153 y se aisló en forma de un sólido. LC (Método F): 2,728 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₉H₂₆ClN₄O₅S₂ [M+H]⁺ m/z 609,1028, encontrado 609,1077. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,41 (m, 4H), 6,98 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,75 – 3,70 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,32 (m, 2H).

20

Ejemplo 155

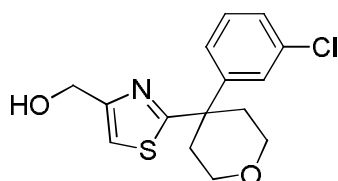
6-(4-((2-(4-(3-clorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

25



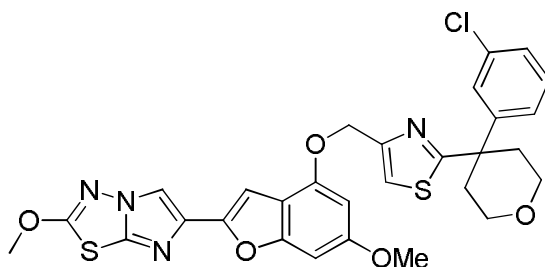
155A. (2-(4-(3-clorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol

30



El alcohol se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 153. LC (Método F): 2,057 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7,40–7,35 (m, 4H), 7,32–7,29 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,71 (t, *J* = 4,3 Hz, 1H), 3,56 (dd, *J* = 2,3, 9,4 Hz, 1H), 3,53 (dd, *J* = 2,3, 9,4 Hz, 1H), 2,56 (dd, *J* = 2,0, 11,7 Hz, 2H), 2,33 (dd, *J* = 3,9, 9,4 Hz, 1H), 2,29 (m, 1H).

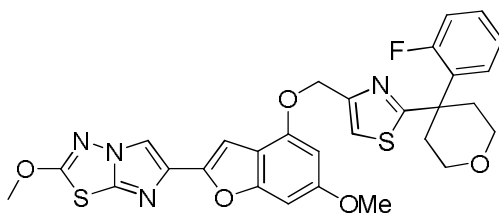
Ejemplo 155. 6-(4-((2-(4-(3-clorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



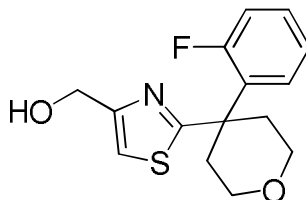
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 153 y se aisló en forma de un sólido. LC (Método F): 2,679 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₉H₂₆ClN₄O₅S₂ [M+H]⁺ m/z 609,1033, encontrado 609,1042. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,36 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (dt, *J* = 4,3, 12,1 Hz, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,37 – 2,30 (m, 2H).

Ejemplo 156

6-(4-((2-(4-(2-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

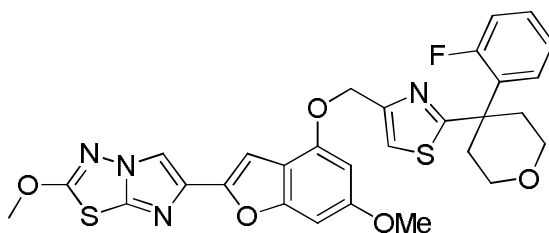


156A. (2-(4-(2-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol



El alcohol se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 153. LC (Método F): 1,948 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7,48 (dt, *J* = 2,0, 8,2 Hz, 1H), 7,38–7,33 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,23 (dt, *J* = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,13 (ddd, *J* = 1,2, 8,2, 12,9 Hz, 1H), 5,27 (a s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,73–3,62 (m, 4H), 2,44 (m, 4H).

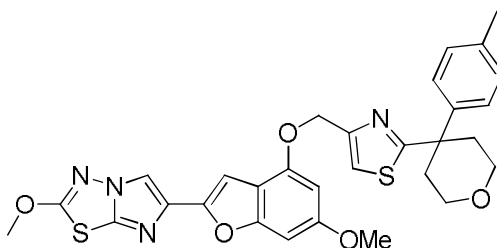
Ejemplo 156. 6-(4-((2-(4-(2-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



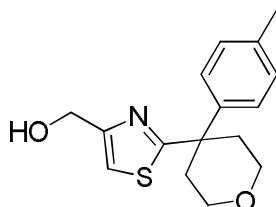
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 153 y se aisló en forma de un sólido. LC (Método F): 2,633 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{29}H_{26}FN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 593,1329, encontrado 593,1356. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,51 (dt, $J = 1,6, 8,2$ Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,25 (dt, $J = 1,2, 7,4$ Hz, 1H), 7,15 (ddd, $J = 1,2, 8,2, 12,9$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,83 (dd, $J = 0,8, 2,0$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,74 – 3,63 (m, 4H), 2,58 – 2,42 (m, 4H).

Ejemplo 157

2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(4-(p-tolil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

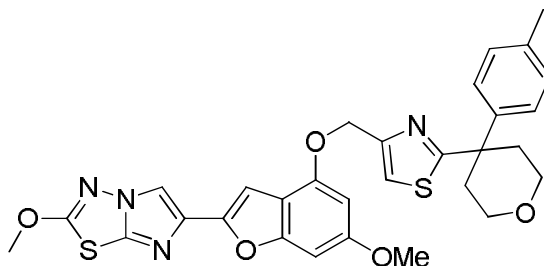


157A. (2-(4-(p-tolil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol



El alcohol se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 153. LC (Método F): 2,043 min. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 7,29 (t, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 5,26 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 4,3$ Hz, 2H), 3,72 – 3,66 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,55 (dd, $J = 2,7, 9,0$ Hz, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

Ejemplo 157. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(4-(p-tolil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

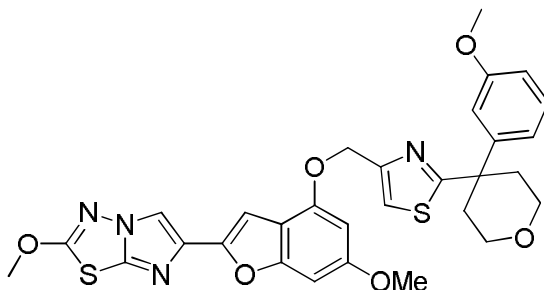


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 153 y se aisló en forma de un sólido. LC (Método F): 2,662 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{30}H_{28}N_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 589,1579, encontrado 589,1593. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,83 (dd, $J = 0,8, 1,6$ Hz, 1H), 6,26 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

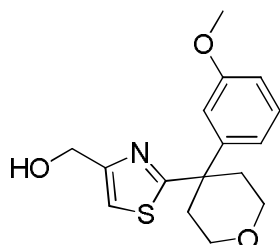
Ejemplo 158

2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(4-(3-metoxifenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

5



158A. (2-(4-(3-metoxifenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol

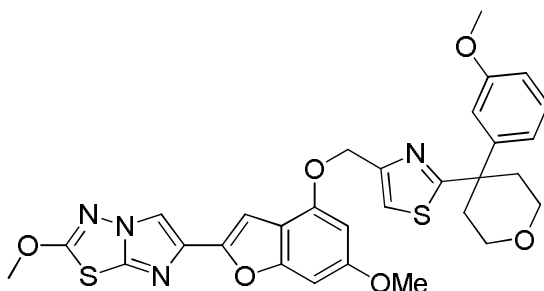


10

El alcohol se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 153. LC (Método F): 1,953 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7,32 (s, 1H), 7,26 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,80 (dd, *J* = 2,3, 8,0 Hz, 1H), 5,28 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,29 (ddd, *J* = 3,5, 9,2, 13,3 Hz, 2H).

15

Ejemplo 158. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(4-(3-metoxifenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



20

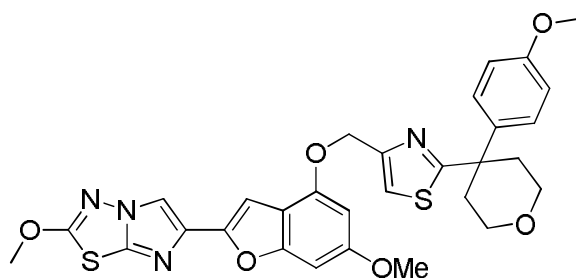
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 153 y se aisló en forma de un sólido. LC (Método F): 2,675 min. HRMS (ESI): calc. para C₃₀H₂₉N₄O₆S₂ [M+H]⁺ m/z 605,1529, encontrado 605,1544. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,36 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,25 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,62 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,32 (m, 2H).

25

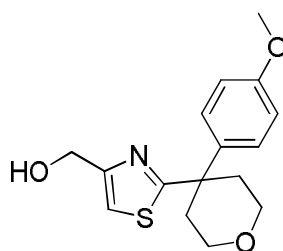
Ejemplo 159

2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(4-(4-metoxifenil)tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

30



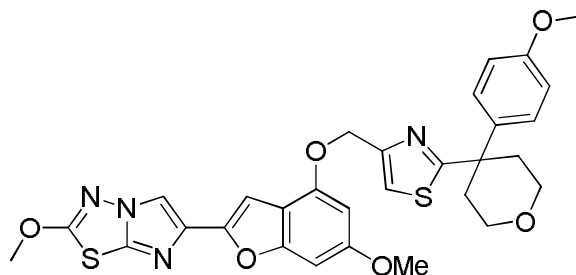
159A. (2-(4-(4-metoxifenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol



5

El alcohol se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 153. LCMS (APCI): calc. para $C_{16}H_{20}NO_3S$ $[M+H]^+$ m/z 306,12, encontrado 306,20.

10 Ejemplo 159. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(4-(4-metoxifenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



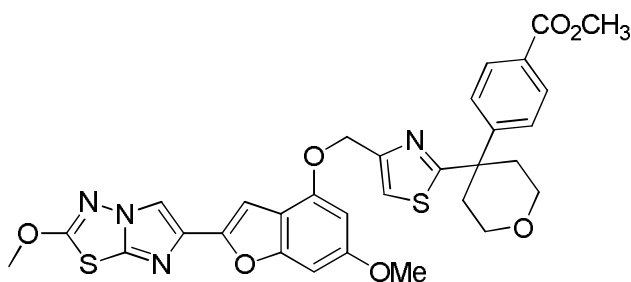
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 153 y se aisló en forma de un sólido. LC (Método F): 2,440 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{30}H_{29}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 605,1529, encontrado 605,1557. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 8,36 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,88 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,62 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,30 (m, 2H).

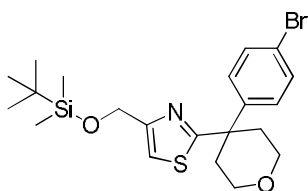
20

Ejemplo 160

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

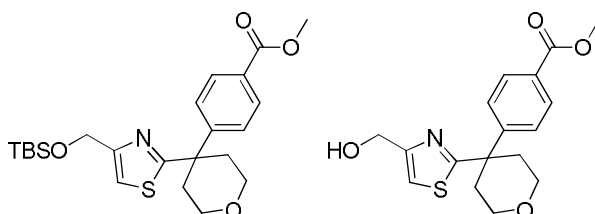
25

160A. 2-(4-(4-bromofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(((*tert*-butildimetilsilil)-oxi)metil)tiazol



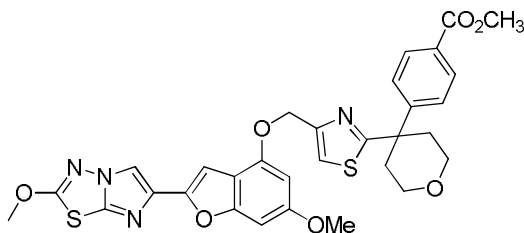
5 A una solución en agitación de (2-(4-(4-bromofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol (Ejemplo 153E, 0,163 g, 0,460 mmol) e imidazol (0,047 g, 0,690 mmol) en DCM (7,5 ml) a temperatura ambiente, se le agregó *tert*-butilclorodimetilsilano (0,087 g, 0,575 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, después se inactivó con MeOH y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna usando hexanos-EtOAc como eluyente para obtener 2-(4-(4-bromofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (0,214 g, 99 %) en forma de un aceite transparente e incoloro. LC (Método A): 2,683 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

10 160B. 4-(4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)benzoato de metilo y 4-(4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)benzoato de metilo



15 A una mezcla de Pd(OAc)₂ (0,002 g, 9,14 μmol) y Xantphos (0,0106 g, 0,018 mmol), se le agregó una solución de 2-(4-(4-bromofenil)tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (0,214 g, 0,457 mmol) en Et₃N (2 ml, 14,35 mmol), después de lo cual se agregó MeOH (0,185 ml, 4,57 mmol). La mezcla de reacción se colocó en alto vacío y después se volvió a llenar con CO (g) (usando un globo relleno con CO). El recipiente se selló y después se calentó con agitación a 70 °C (temperatura del baño de aceite) durante 24 h. La mezcla enfriada se filtró a través de CELITE® y la torta de filtro se lavó con MeOH adicional. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyente para obtener 4-(4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)benzoato de metilo (0,052 g, 25,4 %) en forma de un aceite transparente e incoloro. LC (Método A): 2,552 min. LCMS (APCI): calc. para C₂₃H₃₄NO₄SSi [M+H]⁺ m/z 448,20, encontrado 448,20. La elución adicional produjo 4-(4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)benzoato de metilo (0,029 g, 19,04 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 1,769 min. LCMS (APCI): calc. para C₁₇H₂₁NO₄S [M+H]⁺ m/z 334,11, encontrado 334,20.

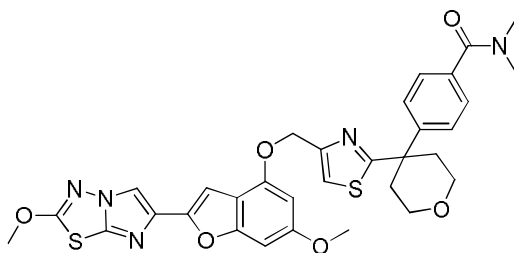
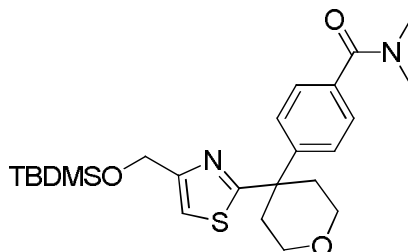
30 Ejemplo 160. 4-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiidimazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)benzoato de metilo



35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 153 y se aisló en forma de un sólido. LC (Método A): 2,588 min. HRMS (ESI): calc. para C₃₁H₂₉N₄O₇S₂ [M+H]⁺ m/z 633,1478, encontrado 633,1493. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,36 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,61 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (dt, *J* = 3,9, 12,1 Hz, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,36 (m, 2H).

40 Ejemplo 161

45 4-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiidimazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)-N,N-dimetilbenzamida

161A. 4-(4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-N,N-dimetilbenzamida

5

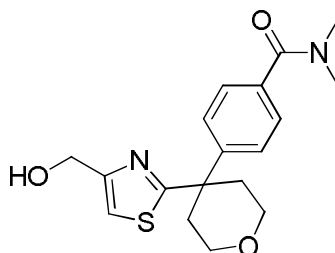
A una solución en agitación de 4-(4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)benzoato de metilo (Ejemplo 160B, 0,863 g, 1,928 mmol) en MeOH (10 ml), se le agregó hidróxido de sodio 1 N (2,121 ml, 2,121 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después a 55 °C durante 1 h. La mezcla enfriada se neutralizó (pH 7) con HCl 1 N y la agitación continuó durante 10 min. La suspensión resultante se filtró y el residuo se lavó con agua y se secó al vacío para obtener ácido 4-(4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)benzoico (0,305 g, 0,703 mmol, 36,5 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 2,418 min. LCMS (APCI): calc. para C₂₂H₃₂NO₄SSi [M+H]⁺ m/z 434,18, encontrado 434,20.

10

A una solución en agitación de ácido 4-(4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)benzoico (0,100 g, 0,231 mmol) en DMF (3 ml), se le agregó dimetilamina (0,115 ml, 0,231 mmol), DIEA (0,201 ml, 1,153 mmol) y HATU (0,088 g, 0,231 mmol). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM-EtOAc como eluyente para obtener 4-(4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-N,N-dimetilbenzamida (0,088 g, 83 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 2,343 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7,43 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 4,73 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 4,34 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 2,95 (a s, 2H), 2,88 (a s, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

20

25 161B. 4-(4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-N,N-dimetilbenzamida



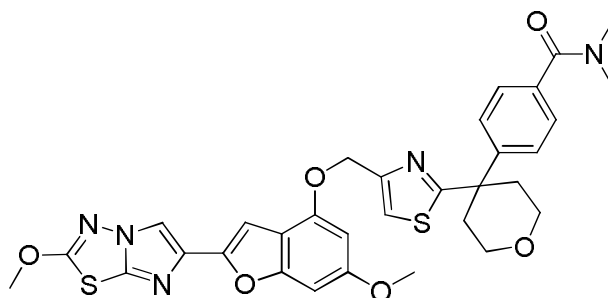
A una solución en agitación de 4-(4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-N,N-dimetilbenzamida (0,088 g, 0,191 mmol) en THF (1 ml), se le agregó trihidrofluoruro de trietilamina (0,156 ml, 0,955 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM-EtOAc como eluyente para obtener 4-(4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-N,N-dimetilbenzamida (0,044 g, 66,5 %) en forma de un aceite transparente e incoloro. LC (Método A): 1,492 min. LCMS (APCI): calc. para C₁₈H₂₃N₂O₃S [M+H]⁺ m/z 347,14, encontrado 347,20.

30

35

Ejemplo 161. 4-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-N,N-dimetilbenzamida

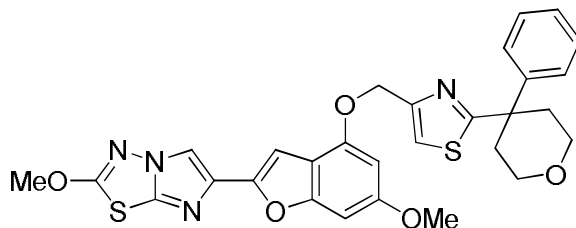
40



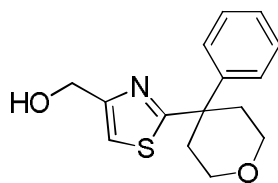
- 5 A una suspensión de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,040 g, 0,127 mmol) y 4-(4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)-N,N-dimetilbenzamida (0,044 g, 0,127 mmol) en THF seco (8 ml), se le agregó tri-n-butilfosfina (0,082 ml, 0,318 mmol) y después se agregó gota a gota una solución de ADDP (0,080 g, 0,318 mmol) en THF (2 ml) durante 30 min mediante una bomba de jeringa. Después de agitar durante 30 min más, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando de 0 a 10 % de MeOH:NH₄OH (9:1) en DCM como eluyente para obtener el producto levemente impuro. El material obtenido se volvió a triturar con MeCN y la suspensión resultante se filtró, se lavó con un volumen mínimo de MeCN y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,040 g, 48,8 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 2,297 min. HRMS (ESI): calc. para C₃₂H₃₂N₅O₆S₂ [M+H]⁺ m/z 646,1794 encontrado, 646,1870. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,36 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 8,4, 38,5 Hz, 4H), 6,97 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,30 (s, 2h), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,95 (a s, 3H), 2,87 (a s, 3H), 2,61 (m, 2H), 2,35 (m, 2H).

Ejemplo 162

- 20 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(4-feniltetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

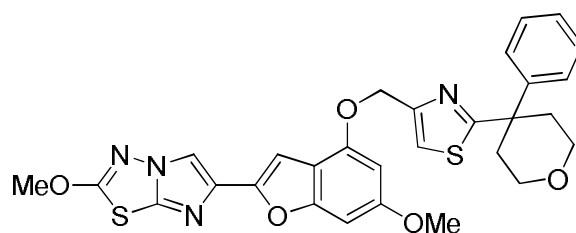


- 25 162A. (2-(4-feniltetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanol



- 30 El alcohol se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 153. LC (Método F): 1,936 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7,39 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,22 (m, 1H), 5,27 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,54 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,58 (dd, J = 2,3, 9,4 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 2,3, 9,4 Hz, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,30 (dd, J = 3,9, 9,4 Hz, 1H).

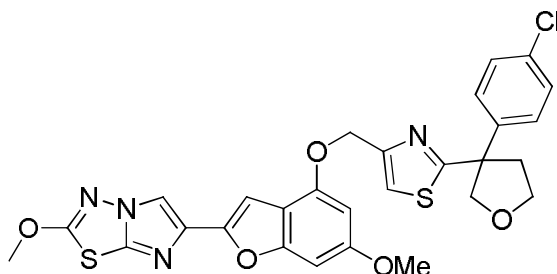
- 35 Ejemplo 162. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(4-feniltetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



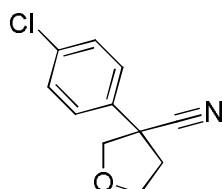
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 153 y se aisló en forma de un sólido. LC (Método F): 2,651 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{29}H_{27}N_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 575,1423, encontrado 575,1442. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 8,36 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 6,98 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 0,8, 1,6$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (dt, $J = 4,3, 11,3$ Hz, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,34 (m, 2H).

Ejemplo 163

6-(4-((2-(3-(4-clorofenil)tetrahydrofuran-3-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

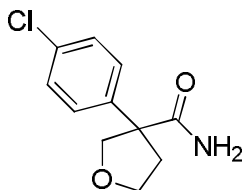


163A. 3-(4-clorofenil)tetrahydrofuran-3-carbonitrilo



A una suspensión en agitación de NaH (60 % en aceite, 0,792 g, 19,79 mmol) (Nota: previamente se lavó dos veces con hexanos y se secó al vacío) en NMP (17 ml) enfriada a -20 °C, se le agregó gota a gota una mezcla de 2-(4-clorofenil)acetonitrilo (1,00 g, 6,60 mmol) y 1-cloro-2-(clorometoxi)etano (0,851 g, 6,60 mmol) en dietiléter (4 ml). Después la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se inactivó lentamente con agua helada y la mezcla resultante se extrajo con éter (x3). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se concentró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyente para obtener 3-(4-clorofenil)tetrahydrofuran-3-carbonitrilo (0,621 g, 45,3 %) en forma de un aceite de color naranja. LC (Método F): 1,970 min. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 7,54 (m, 4H), 4,39 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,06 (dd, $J = 5,7, 8,2$ Hz, 2H), 3,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,48 (m, 1H).

163B. 3-(4-clorofenil)tetrahydrofuran-3-carboxamida

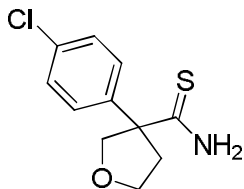


Una solución de 3-(4-clorofenil)tetrahydrofuran-3-carbonitrilo (0,615 g, 2,96 mmol) en H_2SO_4 concentrado (4 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con hielo picado y la mezcla se agitó durante 1 h. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con agua, después con dietiléter y finalmente se secó a presión reducida para obtener 3-(4-clorofenil)-tetrahydrofuran-3-carboxamida (0,466 g, 69,7 %) en forma de un sólido de color beis. LC (Método F): 1,699 min. RMN 1H (DMSO- d_6 ,

400 MHz) δ ppm: 7,40 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,30 (a s, 1H), 7,07 (a s, 1H), 4,45 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,72 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,82 (ddd, $J = 5,1, 7,4, 12,5$ Hz, 1H), 2,10 (m, 1H).

163C. 3-(4-clorofenil)tetrahidrofuran-3-carbotioamida

5

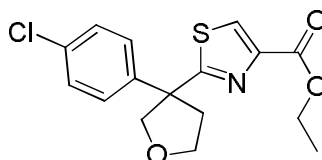


A una solución en agitación de 3-(4-clorofenil)tetrahidrofuran-3-carboxamida (0,450 g, 1,994 mmol) en THF (15 ml), se le agregó 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano (0,403 g, 0,997 mmol) de una vez y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después la mezcla resultante se concentró prácticamente a sequedad y el concentrado se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyente para obtener 3-(4-clorofenil)-tetrahidrofuran-3-carbotioamida (0,356 g, 73,9 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método F): 1,864 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 9,71 (a s, 1H), 9,00 (a s, 1H), 7,43 (m, 4H), 4,43 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,99 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,84 – 3,71 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,33 (m, 1H).

10

15

163D. 2-(3-(4-clorofenil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-carboxilato de etilo



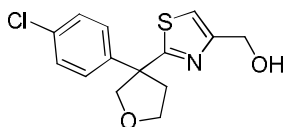
20

A una mezcla de 3-(4-clorofenil)tetrahidrofuran-3-carbotioamida (0,345 g, 1,427 mmol) en i-PrOH (10 ml), se le agregó bromopiruvato de etilo (0,215 ml, 1,713 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla enfriada se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en hexanos para obtener 2-(3-(4-clorofenil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (0,200 g, 41,5 %) en forma de un aceite transparente de color amarillo. LC (Método F): 2,248 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,45 (s, 1H), 7,41 (m, 4H), 4,58 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,29 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,11 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,97 – 3,86 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 1,29 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

25

30

163E. (2-(3-(4-clorofenil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metanol



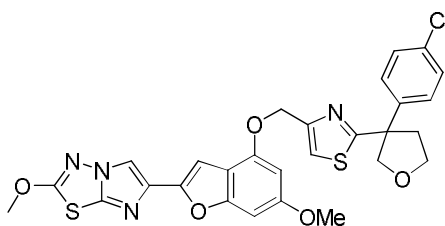
A una solución enfriada en hielo de 2-(3-(4-clorofenil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (0,200 g, 0,592 mmol) en THF (3 ml), se le agregó LiBH₄ (0,026 g, 1,184 mmol) de una vez y después MeOH (0,048 ml, 1,184 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 min y después a temperatura ambiente durante 4 h. Después la mezcla se volvió a enfriar a 0 °C, se inactivó mediante la adición gota a gota de NH₄Cl acuoso saturado y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna usando un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en hexanos para obtener (2-(3-(4-clorofenil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metanol (0,146 g, 83 %) en forma de un aceite transparente e incoloro. LC (Método F): 1,990 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7,39 (m, 4H), 7,32 (s, 1H), 5,28 (a s, 1H), 4,54 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,09 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,95 – 3,84 (m, 2H), 2,95 (ddd, $J = 4,7, 7,0, 12,1$ Hz, 1H), 2,55 (m, 1H).

35

40

45

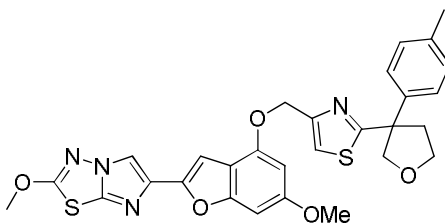
Ejemplo 163. 6-(4-((2-(3-(4-clorofenil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



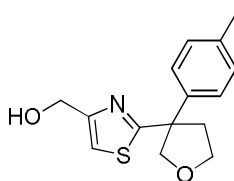
5 A una suspensión de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,032 g, 0,101 mmol) y (2-(3-(4-clorofenil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metanol (0,030 g, 0,101 mmol) en THF seco (8 ml), se le agregó tri-n-butilfosfina (0,066 ml, 0,254 mmol) y después se agregó gota a gota una solución de ADDP (0,064 g, 0,254 mmol) en THF (2 ml) durante 30 min mediante una bomba de jeringa. Después de agitar durante 30 min más, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM-EtOAc como eluyente para obtener el producto en forma de un sólido de color beis amarillento. Este material se volvió a triturar con acetonitrilo, la mezcla se filtró y la torta de filtro se enjuagó con dietiléter y después se secó al vacío. Esto produjo 6-(4-((2-(3-(4-clorofenil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol puro (0,041 g, 67,9 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método F): 2,619 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₈H₂₄ClN₄O₅S₂ [M+H]⁺ m/z 595,0877, encontrado 595,0888. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,40 (s, 4H), 6,98 (s, 1H), 6,83 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,98 – 3,87 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,62 – 2,55 (m, 1H).

Ejemplo 164

20 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(3-(p-tolil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

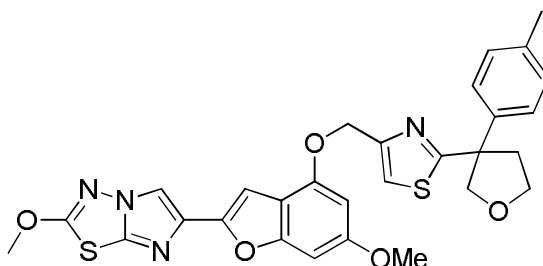


25 164A. (2-(3-(p-tolil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metanol



30 El alcohol se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 163. LC (Método F): 1,995 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7,28 (s, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,26 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 0,8, 5,9 Hz, 2H), 4,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,93 – 3,83 (m, 2H), 2,94 (ddd, J = 4,7, 7,2, 12,1 Hz, 1H), 2,53 (m, 1H).

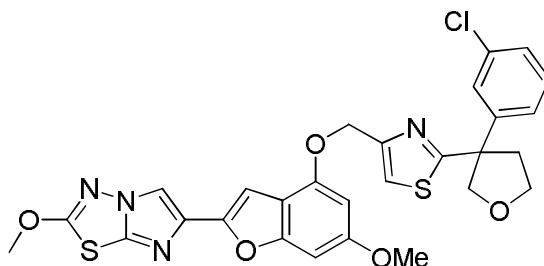
35 Ejemplo 164. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(3-(p-tolil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



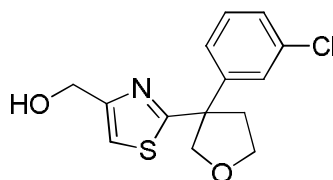
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 163 y se aisló en forma de un sólido. LC (Método F): 2,628 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{29}H_{27}N_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 575,1423, encontrado 575,1441. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,61 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,59 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,96 – 3,86 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,98 (m, 1H), 2,56 (dt, $J = 8,2, 12,5$ Hz, 1H), 2,26 (s, 3H).

Ejemplo 165

- 10 6-(4-((2-(3-(3-clorofenil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

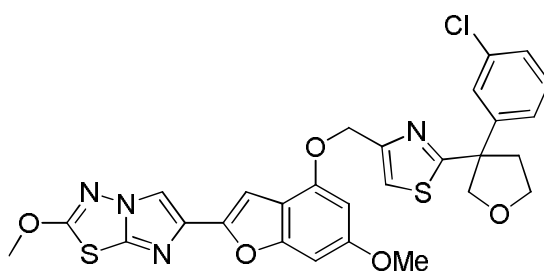


- 15 165A. (2-(3-(3-clorofenil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metanol



- 20 El alcohol se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 163. LC (Método F): 2,004 min. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 7,37 – 7,27 (m, 5H), 5,25 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 4,07 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,83 (q, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,93 (ddd, $J = 4,7, 7,4, 12,5$ Hz, 1H), 2,54 (dt, $J = 8,2, 12,5$ Hz, 1H).

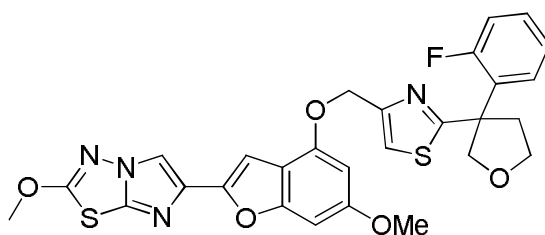
- 25 Ejemplo 165. 6-(4-((2-(3-(3-clorofenil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



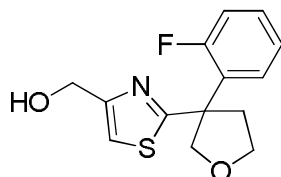
- 30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 163 y se aisló en forma de un sólido. LC (Método F): 2,650 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{28}H_{24}ClN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 595,0877, encontrado 595,0896. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 8,65 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 2,1, 10,0$ Hz, 2H), 5,44 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

35 Ejemplo 166

6-(4-((2-(3-(2-fluorofenil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



166A. (2-(3-(2-fluorofenil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metanol

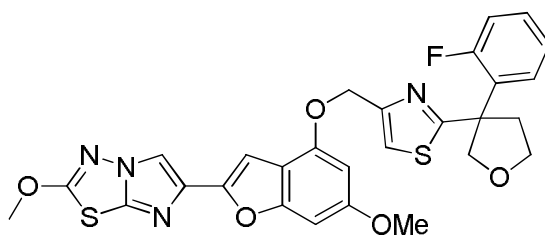


5

El alcohol se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 163. LC (Método F): 1,900 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7,52 (dt, *J* = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,23 (dt, *J* = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,18 (ddd, *J* = 1,2, 8,2, 11,7 Hz, 1H), 5,26 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,58 (dd, *J* = 3,1, 8,6 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,91 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,55 (m, 1H).

10

Ejemplo 166. 6-(4-((2-(3-(2-fluorofenil)tetrahidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



15

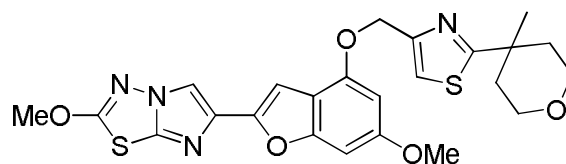
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 163 y se aisló en forma de un sólido. LC (Método F): 2,627 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₈H₂₄FN₄O₅S₂ [M+H]⁺ m/z 579,1172, encontrado 579,1202. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,36 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (dt, *J* = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,25 (dt, *J* = 1,2, 7,4 Hz, 1H), 7,20 (ddd, *J* = 0,8, 8,2, 11,7 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,62 (dd, *J* = 2,7, 8,6 Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,12 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,01 (m, 1H), 2,58 (dt, *J* = 8,4, 12,5 Hz, 1H).

20

Ejemplo 167

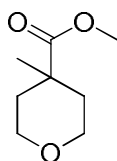
25

2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



30

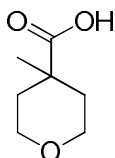
167A. 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



35 A una solución en agitación de tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (0,926 ml, 6,94 mmol) en THF anhidro (20 ml), a -78 °C en nitrógeno, se le agregó gota a gota LDA (1 M en xx, 8,32 ml, 8,32 mmol) durante 30 min. La

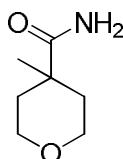
mezcla se calentó a 0 °C durante 15 min, después se volvió a enfriar a -78 °C y se agregó gota a gota yodometano (0,867 ml, 13,87 mmol) durante 5 min. La solución se agitó a -78 °C durante 30 min y después a 0 °C durante 3 h antes de inactivarla con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para obtener un aceite incoloro. Este material se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en hexanos para obtener 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (0,666 g, 60,7%) en forma de un aceite transparente e incoloro. LC (Método F): 1,549 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 3,67 (dt, J = 4,5, 12,2 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,43 (dd, J = 3,9, 9,8 Hz, 1H), 1,40 (dd, J = 3,9, 9,8 Hz, 1H), 1,16 (s, 3H).

10 167B. Ácido 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxílico



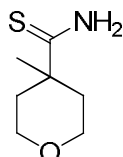
15 A una solución en agitación de 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (0,600 g, 3,79 mmol) en MeOH (15 ml), se le agregó hidróxido de sodio 1 N (7,59 ml, 7,59 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después la mezcla se concentró para retirar el MeOH y el concentrado acuoso se lavó con EtOAc. La fase acuosa se acidificó a pH 1 usando HCl concentrado y después se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad para obtener ácido 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (0,316 g, 57,8 %) en forma de un aceite transparente e incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 12,21 (s, 1H), 3,67 (dt, J = 4,5, 12,1 Hz, 2H), 3,35 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,36 (ddd, J = 3,9, 9,8, 13,7 Hz, 2H), 1,15 (s, 3H).

20 167C. 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



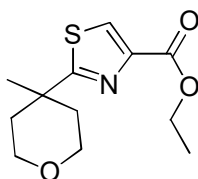
25 A una solución en agitación de ácido 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (0,300 g, 2,081 mmol) en DCM (5 ml), se le agregó cloruro de oxalilo (0,364 ml, 4,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h antes de que se concentrara a sequedad. El residuo se absorbió en THF (1 ml) y esta solución se agregó con agitación a amoníaco acuoso concentrado (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 min y después a temperatura ambiente durante 30 min antes de diluirla con agua y extraerla con EtOAc. La fase acuosa se concentró a sequedad para obtener un sólido de color blanco que se suspendió en EtOAc (20 ml) y la mezcla se calentó con agitación a 60 °C durante 20 min y después se filtró en caliente. El filtrado se combinó con el extracto orgánico original y se evaporó a sequedad para obtener 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (0,255 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanco que se usó tal cual en la siguiente etapa. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7,18 (a s, 1H), 6,86 (a s, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,33 (dd, J = 3,9, 9,4 Hz, 1H), 1,30 (m, 1H), 1,09 (s, 3H).

35 167D. 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbotioamida



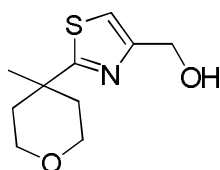
40 A una solución en agitación de 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (0,250 g, 1,746 mmol) en THF (4 ml), se le agregó reactivo de Lawesson (0,353 g, 0,873 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla enfriada se concentró prácticamente a sequedad y después se repartió entre EtOAc-NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se saturó con NaCl (sólido) y se volvió a extraer con EtOAc. El extracto orgánico combinado se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante columna ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyente para obtener 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbotioamida (0,052 g, 18,7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 9,61 (a s, 1H), 8,79 (a s, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,18 (s, 3H).

50 167E. 2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-carboxilato de etilo



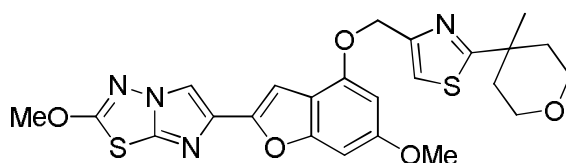
A una mezcla de 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbotioamida (0,052 g, 0,327 mmol) en i-PrOH (5 ml), se le agregó bromopiruvato de etilo (0,049 ml, 0,392 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla enfriada se repartió entre EtOAc-NaHCO₃ acuoso saturado y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en hexanos para obtener 2-(4-(2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)thiazol-4-il)metanol (44 mg, 0,172 mmol, 52,8 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente e incoloro. El material crudo se usó tal cual sin purificación adicional. LC (Método F): 2,003 min.

167F. (2-(4-(2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)thiazol-4-il)metanol



A una solución enfriada en hielo de 2-(4-(2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)thiazol-4-carboxilato de etilo (0,045 g, 0,176 mmol) en THF (1 ml), se le agregó LiBH₄ (0,008 g, 0,352 mmol) de una vez y después MeOH (0,014 ml, 0,352 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 min y después a temperatura ambiente durante 16 h. Después la mezcla se volvió a enfriar a 0 °C y se inactivó mediante la adición lenta de NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, después de lo cual la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en hexanos para obtener (2-(4-(2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)thiazol-4-il)metanol (0,028 g, 74,5 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente e incoloro. LC (Método F): 1,564 min.

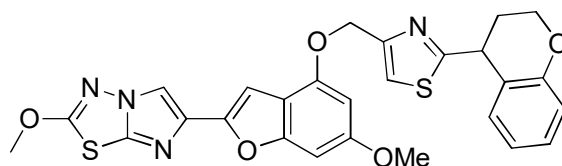
Ejemplo 167. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(4-(2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)thiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



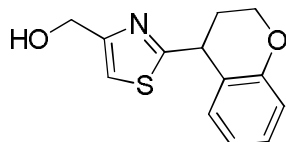
A una mezcla de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,042 g, 0,131 mmol) y (2-(4-(2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)thiazol-4-il)metanol (0,028 g, 0,131 mmol) en THF seco (4 ml), se le agregó tri-n-butilfosfina (0,085 ml, 0,328 mmol) y la suspensión resultante se cargó con una solución de ADDP (0,083 g, 0,328 mmol) en THF (1 ml), añadido gota a gota durante 30 min mediante una bomba de jeringa. Después de agitar durante 1,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y después se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La solución orgánica se evaporó y el residuo en bruto obtenido se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Zorbax SB-C18 21,2 x 100 mm, que se eluyó con CH₃CN-agua-0,1 % de TFA). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a sequedad y el residuo se liofilizó a partir de CH₃CN-agua para obtener el compuesto del título (0,038 g, 0,074 mmol, 56,5 %) en forma de un sólido de color blanco amorfo. LC (Método F): 2,590 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₄H₂₅N₄O₅S₂ [M+H]⁺ m/z 513,1266, encontrado 513,1305. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,99 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,53 (dd, J = 3,1, 7,8 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 3,1, 7,8 Hz, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,38 (s, 3H).

Ejemplo 168

6-(4-((2-(2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)thiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



168A. (2-(croman-4-il)tiazol-4-il)metanol

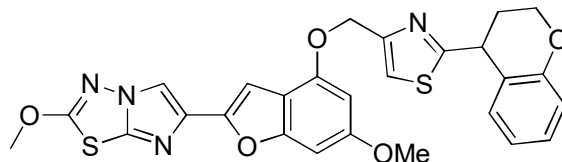


5

El alcohol se preparó de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 167. LC (Método F): 1,894 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7,30 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 1,2, 7,4 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 1,2, 7,4 Hz, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,29 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,54 (dd, J = 1,2, 5,9 Hz, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,13 – 4,08 (m, 1H), 2,32 – 2,28 (m, 2H).

10

Ejemplo 168. 6-(4-((2-(croman-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



15

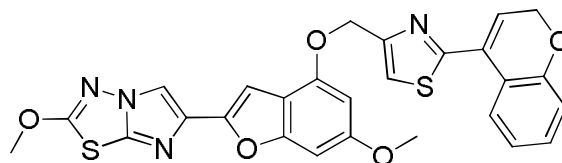
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 167 y se aisló en forma de un sólido. LC (Método F): 2,638 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₇H₂₃N₄O₅S₂ [M+H]⁺ m/z 547,1110, encontrado 547,1130. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,98 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,88 – 6,82 (m, 3H), 6,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,63 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,13 – 4,08 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,34 (q, J = 5,5 Hz, 2H).

20

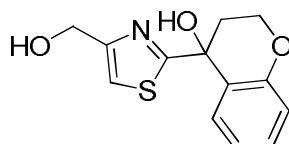
Ejemplo 169

6-(4-((2-(2H-croman-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

25



169A. 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)croman-4-ol

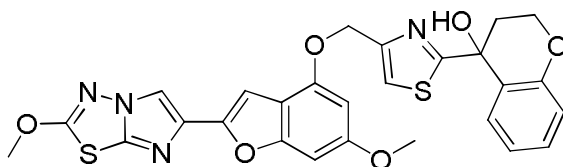


30

El alcohol se preparó de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 118. LC (Método F): 1,519 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7,33 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,22 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,46 – 4,41 (m, 3H), 4,30 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,17 (ddd, J = 2,7, 5,7, 13,7 Hz, 1H).

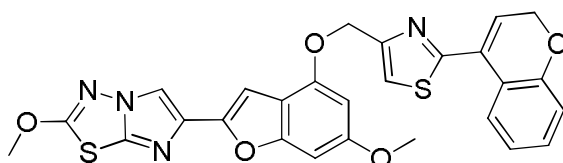
35

169B. 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)croman-4-ol



El compuesto del título se preparó de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H) y 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)croman-4-ol de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 118 y se aisló en forma de un sólido. LC (Método A): 2,478 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{27}H_{23}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 563,1059, encontrado 563,1059. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 8,36 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,83 (m, 4H), 6,55 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,21 (m, 1H).

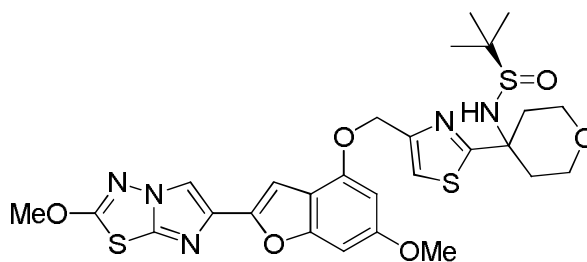
- 10 Ejemplo 169. 6-(4-((2-(2H-cromen-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



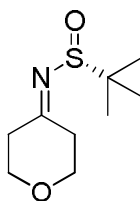
- 15 A una solución enfriada en hielo de 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)croman-4-ol (0,025 g, 0,044 mmol) en DCM (5 ml), se le agregó DAST (0,018 ml, 0,133 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min y después a temperatura ambiente durante 20 min. La reacción se inactivó a 0 °C con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se diluyó con DCM. La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Método A). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y el residuo se liofilizó de MeCN-agua para obtener 6-(4-((2-(2H-cromen-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,007 g, 28,9 %) en forma de un sólido amorfo de color blanco. LC (Método F): 2,206 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{27}H_{21}N_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 545,0953, encontrado 545,0956. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,90 (dd, $J = 1,6, 7,8$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,02 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,94 (dt, $J = 1,2, 7,4$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 1,2, 7,8$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,57 (t, $J = 4,1$ Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,85 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).

Ejemplo 170

- 30 (R)-N-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida



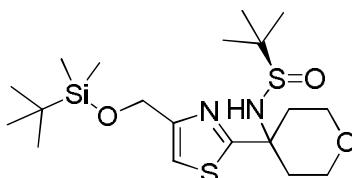
- 35 170A. (R)-N-(dihidro-2H-piran-4(3H)-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida



- 40 A una solución en agitación de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (2,40 g, 23,97 mmol) en THF (50 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, se le agregó etóxido de titanio (IV) (8,80 ml, 42,0 mmol) y después (R)-(+)-2-metilpropan-2-sulfinamida (2,58 g, 21,29 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después

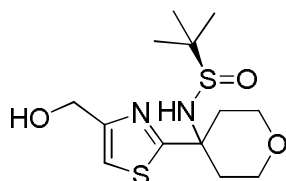
se inactivó vertiéndola en una mezcla de NaHCO₃ acuoso saturado frío (50 ml) y EtOAc (50 ml), con agitación rápida. La suspensión resultante se filtró y el residuo se enjuagó con EtOAc. La capa acuosa del filtrado se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener un aceite de color amarillo claro. La cromatografía ultrarrápida (Isco/ 0-100 % de EtOAc-hexano) produjo (R)-N-(dihidro-2H-piran-4(3H)-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (2,045 g, 47,2 %) en forma de un aceite transparente e incoloro que cristalizó en reposo al vacío. Este material se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método A): 1,199 min. HRMS (ESI): calc. para C₉H₁₈NO₂S [M+H]⁺ m/z 204,106; encontrado 204,106.

170B. (R)-N-(4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida



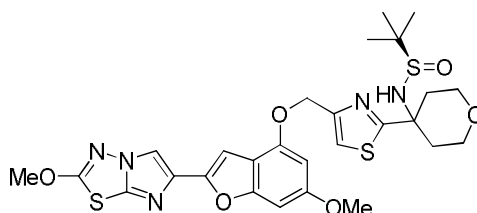
Una solución de 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (Ejemplo 37B, 2,58 g, 8,37 mmol) en THF seco (40 ml) se enfrió a -78°C en N₂ y después se agregó gota a gota *n*-butil litio 1,45 M (6,93 ml, 10,04 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min para obtener una solución de color amarillo parduzco claro. A esta mezcla se le agregó una solución de (R)-N-(dihidro-2H-piran-4(3H)-iliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (2,042 g, 10,04 mmol) en THF seco (10 ml) durante 5 min y la mezcla se mantuvo a -78 °C durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado (10 ml), después se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se repartió entre EtOAc-agua. La fase orgánica se separó, la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc y la fase orgánica combinada se lavó (salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener un aceite de color amarillo claro. La cromatografía ultrarrápida (Isco/ 0-5 % [10 % de NH₄OH-MeOH]-DCM) produjo (R)-N-(4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (3,05 g, 84 %) en forma de una goma prácticamente incolora. Este material se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método A): 2,394 min. HRMS (ESI): calc. para C₁₉H₃₇N₂O₃S₂Si [M+H]⁺ m/z 433,201; encontrado 433,203. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,35 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,09 (m, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

170C. (R)-N-(4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida



A una solución de (R)-N-(4-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (3,045 g, 7,04 mmol) en THF seco (25 ml), en atmósfera de N₂, se le agregó gota a gota trihidrofluoruro de trietilamina (3,44 ml, 21,11 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Después la mezcla se diluyó con DCM y la solución se lavó (NaHCO₃ acuoso saturado), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener (R)-N-(4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (2,074 g, 93 %) en forma de un aceite incoloro que cristalizó en reposo al vacío. Este material era esencialmente puro y se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método A): 1,426 min. HRMS (ESI): calc. para C₁₃H₂₃N₂O₃S₂ [M+H]⁺ m/z 319,115; encontrado 319,115. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,31 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,22 (t, J= 5,87 Hz, 1H), 4,47 (d, J= 5,87 Hz, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,09 (m, 3H), 1,03 (s, 9H).

Ejemplo 170. (R)-N-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida

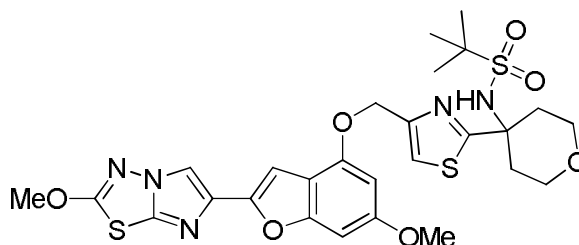


A un matraz secado al fuego se le agregó 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,200 g, 0,630 mmol) y (R)-N-(4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-metilpropan-2-

sulfenamida (0,241 g, 0,756 mmol); después el matraz se purgó con N₂ y se agregó THF seco (8 ml). A la suspensión resultante se le agregó tri-n-butilfosfina (0,409 ml, 1,576 mmol) y después se agregó gota a gota una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,402 g, 1,576 mmol) en THF seco (5 ml) (mediante una bomba de jeringa) durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h más, después se diluyó con EtOAc, se lavó (NaHCO₃ acuoso saturado, H₂O y salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener una goma de color amarillo claro. La cromatografía ultrarrápida (Isco/ 0-5 % [10 % de NH₄OH-MeOH]-DCM) produjo un sólido que se trituró con un volumen mínimo de MeCN. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con una pequeña cantidad de MeCN y después se secó al vacío para obtener (R)-N-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-metilpropan-2-sulfenamida (0,294 g, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 2,240 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₇H₃₂N₅O₆S₃ [M+H]⁺ m/z 618,151; encontrado 618,150. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,33 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,59 (d, J= 1,57 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,18 (m, 3H), 1,08 (s, 9H).

15 Ejemplo 171

N-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-metilpropan-2-sulfonamida



20

A una solución de (R)-N-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-metilpropan-2-sulfenamida (0,050 g, 0,081 mmol) en DCM (3 ml), en atmósfera de N₂, se le agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico al 70 % (0,030 g, 0,121 mmol) de una vez y la mezcla resultante de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después la mezcla de reacción se diluyó con DCM y esta mezcla se lavó (NaOH 0,1 N, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener un sólido de color verde oscuro. La cromatografía ultrarrápida (Isco/ 0-100 % de acetona-hexano) produjo N-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-metilpropan-2-sulfonamida (0,004 g, 7,80 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC (Método A): 2,258 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₇H₃₂N₅O₇S₃ [M+H]⁺ m/z 634,146; encontrado 634,147. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,33 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,55 (d, J= 1,96 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,24 (m, 4H), 1,12 (s, 9H).

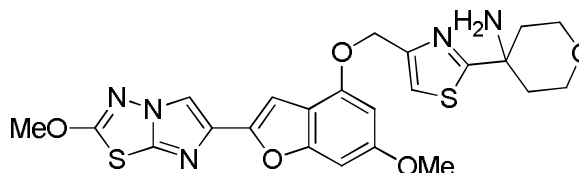
25

30

Ejemplo 172

35

4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-amina, HCl



40

Método A: A una solución de (R)-N-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-metilpropan-2-sulfenamida (0,0103 g, 0,017 mmol) en THF (1 ml), se le agregó HCl acuoso 6 M (0,050 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en un vial sellado durante 30 min. Después la mezcla se diluyó con DCM, se lavó (NaHCO₃ acuoso saturado), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener una goma. Este material se purificó mediante HPLC preparativa (Método A) para obtener un sólido que se liofilizó a partir de MeCN-agua para obtener 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-amina, TFA (0,005 g, 48,0 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 1,911 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₃H₂₄N₅O₅S₂ [M+H]⁺ m/z 514,122; encontrado 514,122. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,55 (d, J= 1,96 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,26 (m, 4H), 2,20-2,04 (m, 6H).

45

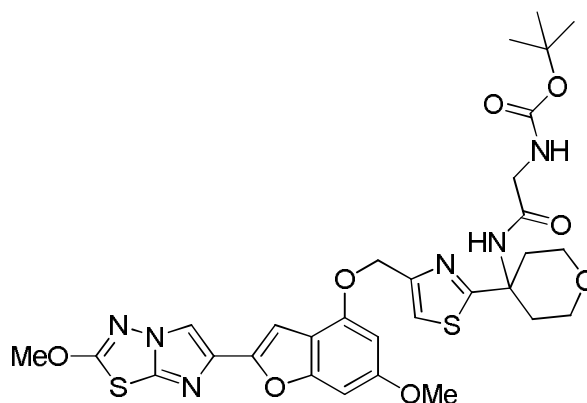
50

Método B: A una suspensión de (R)-N-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-

il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-metilpropan-2-sulfonamida (0,280 g, 0,453 mmol) en THF (12 ml), se le agregó HCl acuoso 6 M (0,755 ml, 4,53 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en un vial sellado durante 30 min. La mezcla se filtró posteriormente, la torta de filtro se lavó con una pequeña cantidad de THF y después se secó al vacío para obtener 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-amina, HCl (0,249 g, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. Una pequeña porción de este sólido se repartió entre EtOAc-NaHCO₃ acuoso saturado (se agregó un volumen mínimo de MeOH para ayudar a la solubilización) y la fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener un sólido de color blanco. La cromatografía ultrarrápida (Isco/ 0-10 % [10 % de NH₄OH-MeOH]-DCM) produjo 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-amina en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 2,038 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₃H₂₄N₅O₅S₂ [M+H]⁺ m/z 514,122; encontrado 514,120. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,30 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,56 (d, J= 1,96 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (dt, J= 2,35, 10,96 Hz, 2H), 3,63 (dt, J= 4,30, 11,35 Hz, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,50 (d, J= 12,52 Hz, 2H).

15 Ejemplo 173

(2-((4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo



20

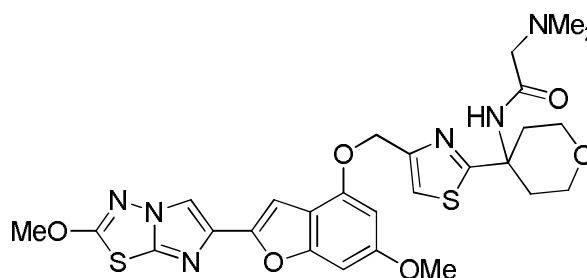
A una mezcla de 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-amina (0,035 g, 0,068 mmol) y ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acético (0,013 g, 0,076 mmol) en DMF (2 ml), se le agregó DIEA (0,048 ml, 0,275 mmol) y después HATU (0,029 g, 0,076 mmol). La solución de color amarillo claro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se diluyó con agua (6 ml), la suspensión resultante se filtró y el residuo se lavó con agua. El residuo húmedo se repartió entre DCM-NaHCO₃ acuoso saturado y la fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener una goma incolora. La cromatografía ultrarrápida (Isco/ 0-10 % [10 % de NH₄OH-MeOH]-DCM) produjo (2-((4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (0,029 g, 62,9 %) en forma de una goma incolora que se liofilizó a partir de MeCN-agua para obtener un sólido de color blanco. LC (Método A): 2,292 min. HRMS (ESI): calc. para C₃₀H₃₅N₆O₈S₂ [M+H]⁺ m/z 671,196; encontrado 671,195. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,38 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,93 (t, J= 5,87 Hz, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,20 (t, J= 1,96 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,63-3,57 (m, 4H), 2,32 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

35

Ejemplo 174

2-(dimetilamino)-N-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida

40

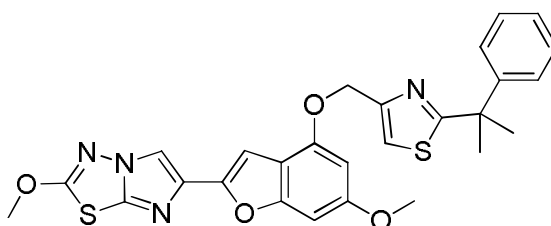


A una suspensión de 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-

il)tetrahidro-2H-piran-4-amina, HCl (Ejemplo 172, 0,035 g, 0,064 mmol) y ácido 2-(dimetilamino)acético (7,44 mg, 0,070 mmol) en DMF (1,5 ml), se le agregó DIEA (0,056 ml, 0,318 mmol) y después HATU (0,027 g, 0,070 mmol). La solución resultante de color amarillo claro se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después la mezcla se diluyó con agua (3 ml), la suspensión resultante se filtró y el residuo se lavó con agua. El residuo húmedo se repartió entre DCM-NaHCO₃ acuoso saturado y la fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener una goma incolora. La cromatografía ultrarrápida (Isco/ 0-10 % [10 % de NH₄OH-MeOH]-DCM) produjo 2-(dimetilamino)-N-(4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida (0,026 g, 68,2 %) en forma de un sólido. LC (Método A): 2,026 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₇H₃₁N₆O₆S₂ [M+H]⁺ m/z 599,175; encontrado 599,176. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,31 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,55 (d, J= 1,96 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,51 (t, J= 10,96 Hz, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,07 (m, 2H).

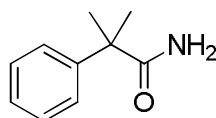
Ejemplo 175

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



175A. 2-metil-2-fenilpropanamida

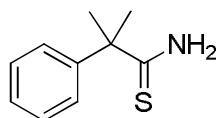
20



A una solución en agitación de ácido 2-metil-2-fenilpropanoico (2,00 g, 12,18 mmol) en DCM (29 ml), se le agregó cloruro de oxalilo (2,132 ml, 24,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de que se evaporara a sequedad. El residuo resultante se absorbió en THF (6 ml) y después se agregó con agitación a amoníaco acuoso helado concentrado (29 ml). Después de 2 min, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla resultante se diluyó con agua y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad para obtener 2-metil-2-fenilpropanamida (0,763 g, 38,4 %) en forma de un sólido de color blanco. Este material se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método F): 1,563 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7,35-7,29 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 6,86 (a s, 2H), 1,42 (s, 6H).

175B. 2-metil-2-fenilpropanoamida

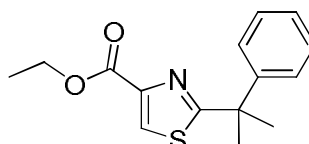
35



Una solución de 2-metil-2-fenilpropanamida (0,756 g, 4,63 mmol) y reactivo de Lawesson (0,937 g, 2,316 mmol) en THF (5 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre EtOAc-NaHCO₃ acuoso saturado y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando hexanos-EtOAc como eluyente para obtener 2-metil-2-fenilpropanoamida (0,452 g, 54,4 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método F): 1,784 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 9,54 (a s, 1H), 8,50 (a s, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 1,56 (s, 6H).

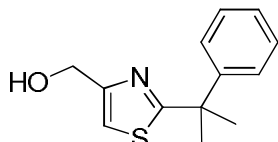
175C. 2-(2-fenilpropan-2-il)tiazol-4-carboxilato de etilo

45



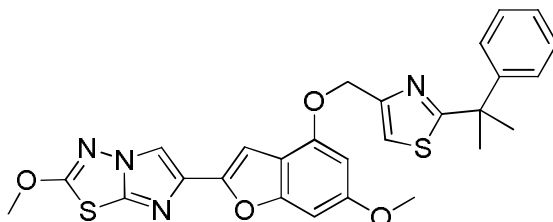
A una mezcla de 2-metil-2-fenilpropanoamida (0,445 g, 2,482 mmol) en i-PrOH (5 ml), se le agregó bromopiruvato de etilo (0,375 ml, 2,98 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla enfriada se repartió entre EtOAc-NaHCO₃ acuoso saturado y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna usando un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en hexanos para obtener 2-(2-fenilpropan-2-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (524 mg, 77 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente e incoloro. LC (Método F): 2,206 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,41 (s, 1H), 7,36 – 7,31 (m, 4H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 4,29 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,79 (s, 6H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

10 175D. (2-(2-fenilpropan-2-il)tiazol-4-il)metanol



A una solución de 2-(2-fenilpropan-2-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (0,515 g, 1,870 mmol) en THF (9 ml), se le agregó LiBH₄ (0,081 g, 3,74 mmol), y después MeOH (0,151 ml, 3,74 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se inactivó mediante la adición gota a gota de NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y después la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en hexanos para obtener (2-(2-fenilpropan-2-il)tiazol-4-il)metanol (0,350 g, 80 %) en forma de un aceite transparente. LC (Método F): 1,528 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7,35-7,26 (m, 5H), 7,22 (m, 1H), 5,26 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 0,8, 5,5 Hz, 2H), 1,76 (s, 6H).

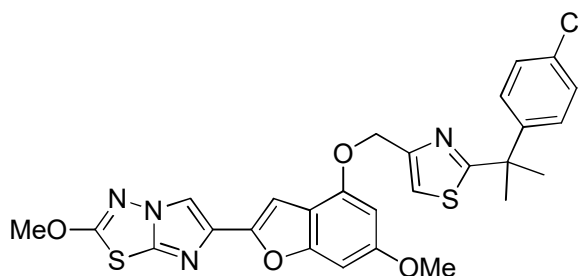
Ejemplo 175. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(2-fenilpropan-2-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



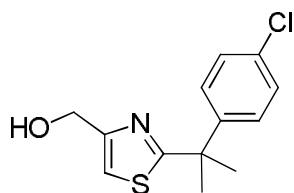
A una suspensión de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,105 g, 0,330 mmol) y (2-(2-fenilpropan-2-il)tiazol-4-il)metanol (0,077 g, 0,330 mmol) en THF seco (8 ml), se le agregó tri-n-butilfosfina (0,214 ml, 0,825 mmol) y después una solución de ADDP (0,208 g, 0,825 mmol) en THF (2 ml), añadido gota a gota durante 30 min a través de una bomba de jeringa. Después de agitar durante 30 min más, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando DCM-EtOAc como eluyente para obtener el compuesto del título (0,097 g, 0,182 mmol, 55,2 %) en forma de un sólido de color beis. LC (Método A): 2,536 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₇H₂₅N₄O₄S₂ [M+H]⁺ m/z 533,1317, encontrado 533,1336. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,80 (s, 6H).

Ejemplo 176

6-(4-((2-(2-(4-clorofenil)propan-2-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

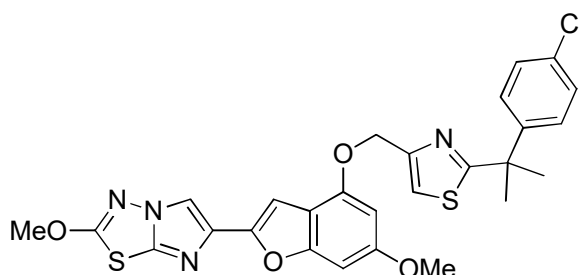


45 176A. (2-(2-(4-clorofenil)propan-2-il)tiazol-4-il)metanol



5 El alcohol se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 175. LC (Método A): 2,032 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7,36 (m, 4H), 7,29 (s, 1H), 5,27 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 1,75 (s, 6H).

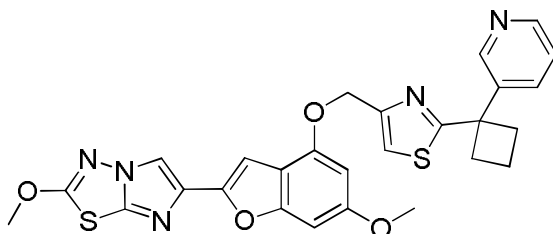
10 Ejemplo 176. 6-((2-(2-(4-clorofenil)propan-2-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



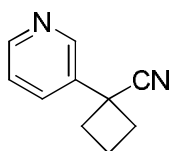
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 175 y se aisló en forma de un sólido. LC (Método A): 2,588 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₇H₂₄ClN₄O₄S₂ [M+H]⁺ m/z 567,0928, encontrado 567,0937. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,37 (s, 4H), 6,98 (s, 1H), 6,83 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,78 (s, 6H).

Ejemplo 177

20 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(1-(piridin-3-il)ciclobutil)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

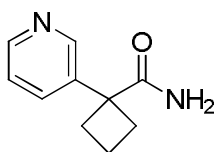


25 177A. 1-(piridin-3-il)ciclobutancarbonitrilo



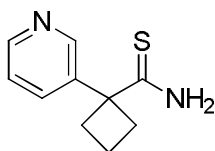
30 A una solución de 2-(piridin-3-il)acetonitrilo (0,903 ml, 8,46 mmol) en THF seco (10 ml), se le agregó hidróxido de sodio 17 M (14,94 ml, 254 mmol) y sulfato ácido de tetrabutilamonio (0,287 g, 0,846 mmol) y después se agregó gota a gota 1,3-dibromopropano (0,902 ml, 8,89 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 h y después se dejó enfriar y la fase acuosa se decantó cuidadosamente. La fase orgánica se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante columna ultrarrápida usando un gradiente de 0 a 10 % de MeOH: NH₄OH (9:1) en DCM para obtener 1-(piridin-3-il)ciclobutancarbonitrilo (0,659 g, 49,2 %) en forma de un aceite de color amarillo. LC (Método A): 0,746 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,71 (dd, J = 0,8, 2,7 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 1,6, 4,7 Hz, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,48 (ddd, J = 0,8, 4,7, 7,8 Hz, 1H), 2,81 – 2,74 (m, 2H), 2,72 – 2,64 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,04 (m, 1H).

177B. 1-(piridin-3-il)ciclobutancarboxamida



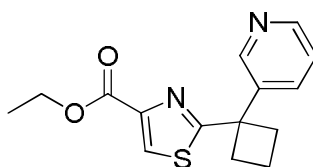
5 Una mezcla de 1-(piridin-3-il)ciclobutancarboxamida (0,659 g, 4,17 mmol) y H_2SO_4 (4 ml) concentrado se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción después se vertió cuidadosamente en hielo picado y la mezcla se basificó con $NaHCO_3$ sólido hasta que cesó la evolución de gas. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante columna ultrarrápida usando de 0 a 10 % de MeOH: NH_4OH (9:1) en DCM como eluyente para obtener 1-(piridin-3-il)ciclobutancarboxamida (0,283 g, 34,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color beis. LCMS (APCI): calc. para $C_{10}H_{13}N_2O$ $[M+H]^+$ m/z 177,10, encontrado 177,20. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 8,55 (dd, $J = 0,8, 2,7$ Hz, 1H), 8,43 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,35 (ddd, $J = 0,8, 4,7, 8,2$ Hz, 1H), 7,28 (a s, 1H), 6,96 (a s, 1H), 2,75 – 2,66 (m, 2H), 2,40 – 2,33 (m, 2H), 1,88 – 1,72 (m, 2H).

177C. 1-(piridin-3-il)ciclobutancarboxamida



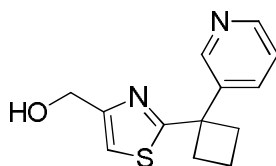
15 A una solución en agitación de 1-(piridin-3-il)ciclobutancarboxamida (0,283 g, 1,445 mmol) en THF (5 ml), se le agregó reactivo de Lawesson (0,292 g, 0,723 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla enfriada se concentró después prácticamente a sequedad y el concentrado se repartió entre EtOAc- $NaHCO_3$ acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, usando 0 a 10 % de MeOH: NH_4OH (9:1) en DCM como eluyente para obtener 1-(piridin-3-il)ciclobutanecarboxamida (0,208 g, 74,8 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 0,929 min. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 9,54 (a s, 1H), 9,09 (a s, 1H), 8,73 (dd, $J = 0,8, 2,3$ Hz 1H), 8,44 (dd, $J = 1,6, 4,7$ Hz, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,36 (ddd, $J = 0,8, 4,7, 7,8$ Hz, 1H), 2,87 – 2,80 (m, 2H), 2,59 – 2,52 (m, 2H), 1,73 – 1,60 (m, 2H).

177D. 2-(1-(piridin-3-il)ciclobutil)tiazol-4-carboxilato de etilo



30 A una suspensión de 1-(piridin-3-il)ciclobutanecarboxamida (0,200 g, 1,040 mmol) en etanol (2 ml) a 0 °C, se le agregó gota a gota una solución de 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (0,124 ml, 0,988 mmol) en etanol (2 ml). Después se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, antes de repartirla entre EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante columna ultrarrápida usando 0-10 % de MeOH: NH_4OH (9:1) en DCM para obtener 2-(1-(piridin-3-il)ciclobutil)tiazol-4-carboxilato de etilo (0,169 g, 53,0 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. LC (Método A): 1,456 min. LCMS (APCI): calc. para $C_{15}H_{17}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 289,10, encontrado 289,20.

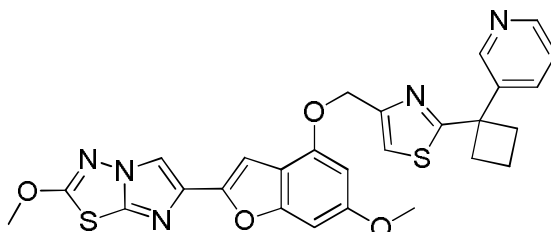
40 177E. 2-(1-(piridin-3-il)ciclobutil)tiazol-4-il)metanol



45 A una solución en agitación de 2-(1-(piridin-3-il)ciclobutil)tiazol-4-carboxilato de etilo (0,169 g, 0,586 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente, se le agregó $LiBH_4$ (0,027 g, 1,232 mmol) y después MeOH (0,050 ml, 1,232). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y después se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a

sequedad. El residuo se purificó mediante columna ultrarrápida usando un gradiente de 0- 10 % MeOH:NH₄OH (9:1) en DCM como eluyente para obtener (2-(1-(piridin-3-il)ciclobutil)tiazol-4-il)metanol (0,053 g, 34,9 %) en forma de un aceite transparente incoloro. LC (Método A): 1,607 min. LCMS (APCI): calc. para C₁₃H₁₅N₂OS [M+H]⁺ m/z 247,09, encontrado 247,20.

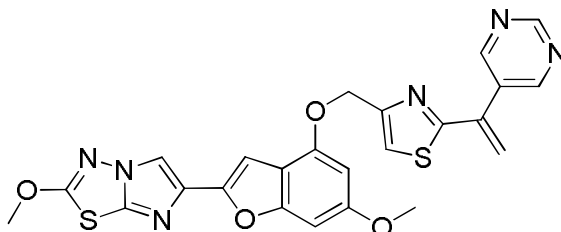
5 Ejemplo 177. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(1-(piridin-3-il)ciclobutil)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



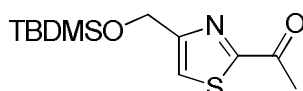
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 175 y se aisló en forma de un sólido. LC (Método A): 2,324 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₇H₂₄N₅O₄S₂ [M+H]⁺ m/z 546,1270, encontrado 546,1251. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,51 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 5,7, 8,0 Hz, 1H), 7,18 (a s, 1H), 6,99 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,36 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 2,92 – 2,81 (m, 4H), 2,20 – 2,13 (m, 1H), 2,02 – 1,92 (m, 1H).

Ejemplo 178

20 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(1-(pirimidin-5-il)vinil)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

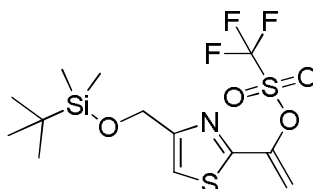


25 178A. 1-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)etanona



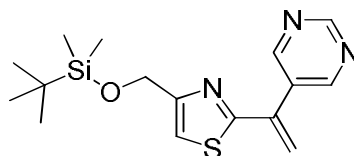
30 Una solución de 2-bromo-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol (Ejemplo 37B, 2,00 g, 6,49 mmol) en THF seco (32 ml) se enfrió a -78 °C en atmósfera de N₂ y después se agregó gota a gota n-butil litio (1,45 M en hexanos, 4,92 ml, 7,14 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 35 min para obtener una solución de color de color pardo claro. A esta mezcla se le agregó lentamente una solución de N,N-dimetilacetamida (0,608 ml, 6,49 mmol) en THF seco (8 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h para obtener una solución de color de color pardo claro. La reacción después se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado; el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se repartió con EtOAc-agua. La fase orgánica se separó, se lavó (salmuera), se secó (MgSO₄) y se evaporó para obtener un aceite de color amarillo claro. Este aceite se purificó mediante cromatografía en columna usando un gradiente de 0 a 10 % de éter en hexanos para obtener 1-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)etanona (1,07 g, 60,8 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LC (Método A): 2,368 min. LCMS (APCI): calc. para C₁₂H₂₂NO₂SSi [M+H]⁺ m/z 272,11, encontrado 272,20.

40 178B. trifluorometansulfonato de 1-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)vinilo



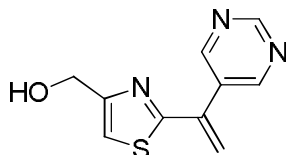
5 A una solución en agitación de 1-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)etanona (1,068 g, 3,93 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)-metansulfonamida (1,546 g, 4,33 mmol) en THF (27 ml) a -78 °C, se le agregó KHMDS (1,1 M en THF, 4,32 ml, 3,93 mmol) gota a gota durante 20 min. La mezcla de reacción se calentó a -20 °C y se agitó a la misma temperatura durante 2 h, antes de inactivarla con NH₄Cl acuoso saturado y extraerla con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 0 a 10 % de dietiléter en hexanos para obtener trifluorometansulfonato de 1-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)vinilo (0,432 g, 27,2 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente e incoloro. LC (Método A): 2,484 min. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7,69 (s, 1H), 6,31 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

178C.4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(1-(pirimidin-5-il)vinil)tiazol



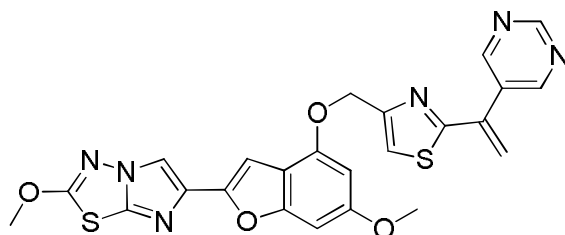
15 A una mezcla de trifluorometansulfonato de 1-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)tiazol-2-il)vinilo (0,272 g, 0,506 mmol) y ácido pirimidin-5-ilborónico (0,094 g, 0,758 mmol) en tolueno (8 ml) y etanol (1,5 ml), se le agregó carbonato de sodio 2 M (0,303 ml, 0,607 mmol) y la mezcla se desgasificó con un flujo de burbujas de nitrógeno durante 5 min. A esta mezcla después se le agregó PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,025 g, 0,030 mmol), el recipiente se selló y la mezcla se calentó a 90 °C durante 3 h. La mezcla enfriada se repartió con NaHCO₃ acuoso saturado-DCM y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna ultrarrápida usando DCM-EtOAc como eluyente para obtener 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(1-(pirimidin-5-il)vinil)tiazol (0,103 g, 0,309 mmol, 61,1 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LC (Método A): 2,358 min. LCMS (APCI): calc. para C₁₆H₂₄N₃OSSi [M+H]⁺ m/z 334,14, encontrado 334,20.

178D.(2-(1-(pirimidin-5-il)vinil)tiazol-4-il)metanol



30 A una solución en agitación de 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(1-(pirimidin-5-il)vinil)tiazol (0,103 g, 0,309 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente, se le agregó trihidrofluoruro de trietilamina (0,251 ml, 1,544 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla resultante se repartió con EtOAc-NaHCO₃ acuoso saturado y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando hexanos-acetato de etilo como eluyente para obtener (2-(1-(pirimidin-5-il)vinil)tiazol-4-il)metanol (0,017 g, 0,078 mmol, 25,1 %) en forma de un aceite transparente e incoloro. LC (Método A): 1,242 min. LCMS (APCI): calc. para C₁₀H₁₀N₃OS [M+H]⁺ m/z 220,05, encontrado 220,20.

40 Ejemplo 178. 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-(1-(pirimidin-5-il)vinil)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

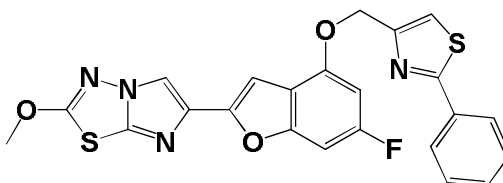


45 A una suspensión de 6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 1H, 0,0246 g, 0,078 mmol) y (2-(1-(pirimidin-5-il)vinil)tiazol-4-il)metanol (0,017 g, 0,078 mmol) en THF seco (8 ml), se le agregó tri-n-butilfosfina (0,050 ml, 0,194 mmol) y después se agregó gota a gota una solución de ADDP (0,049 g, 0,194 mmol) en THF (2 ml) durante 30 min a través de una bomba de jeringa. Después de agitar durante otros 30 min, la mezcla de reacción se repartió con EtOAc-NaHCO₃ acuoso saturado y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante columna ultrarrápida usando

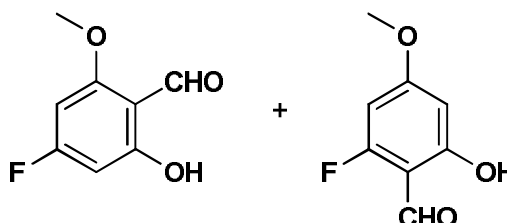
DCM-EtOAc como eluyente para obtener el producto impuro. Este material se volvió a someter a cromatografía usando hexanos-EtOAc como eluyente para obtener el producto puro en forma de un sólido de color blanco que posteriormente se liofilizó a partir de acetonitrilo-agua para obtener el compuesto del título (0,014 g, 0,024 mmol, 30,6 %) en forma de un sólido amorfo de color blanco. LC (Método A): 2,288 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{24}H_{19}N_6O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 519,0904, encontrado 519,0902. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 9,21 (s, 1H), 8,99 (s, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,00 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,61 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

Ejemplo 179

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

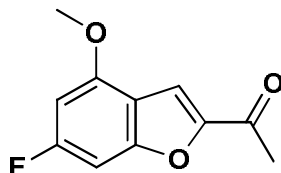


15 179A. 4-fluoro-2-hidroxi-6-metoxibenzaldehído y 2-fluoro-6-hidroxi-4-metoxibenzaldehído



Una mezcla 1:5 de 4-fluoro-2,6-dimetoxibenzaldehído y 2-fluoro-4,6-dimetoxibenzaldehído (Helvetica Chim. Acta, 81:1596-1607 (1998), 1 g, 5,43 mmol) en 30 ml de diclorometano se enfrió a 0-5 °C. A esta mezcla se le agregó gota a gota durante 25 minutos tribromoborano (7,33 ml, 7,33 mmol) en 10 ml de diclorometano y la reacción se agitó a 0-5 °C durante aproximadamente 5-10 min. Después, la mezcla se vertió en hielo, se diluyó con diclorometano y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice en ISCO (columna de 40 g de oro con 90 % de hexanos y 10 % de diclorometano hasta 80 % de hexanos con 10 % de diclorometano y 10 % de acetato de etilo). Ambos isómeros se recolectaron al mismo tiempo para obtener los materiales del título (0,720 g, 78 %) en forma de un sólido cristalino blanco. 2-fluoro-6-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (isómero principal, no deseado) - RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,91 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 6,17 - 6,25 (m, 1H), 3,86 (s, 3H). 4-fluoro-2-hidroxi-6-metoxibenzaldehído (isómero secundario, deseado) - RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 12,23-12,42 (m, 1H), 10,22 (s, 1H), 6,23 - 6,27 (m, 1H), 6,13 (dd, $J=10,96, 2,35$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

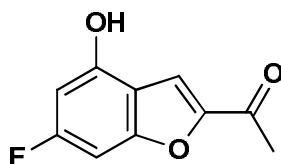
179B. 1-(6-fluoro-4-metoxibenzofuran-2-il)etanona



A una solución de una mezcla de 4-fluoro-2-hidroxi-6-metoxibenzaldehído y 2-fluoro-6-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (4,63 g, 27,2 mmol) en acetonitrilo (49,7 ml, 952 mmol), se le agregó yoduro de potasio (0,903 g, 5,44 mmol), carbonato de cesio (9,75 g, 29,9 mmol) y 1-cloropropan-2-ona (2,395 ml, 28,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se trató con 0,1 eq de carbonato de cesio y se calentó a 60 °C durante 1 h y a 80 °C durante otra hora. La reacción se dejó durante la noche a temperatura ambiente, después se filtró en una almohadilla pequeña de sílice y se enjuagó con acetato de etilo (aproximadamente 500 ml). El residuo obtenido después de la concentración se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ISCO, 120 g de sílice con 100 % de tolueno usando UV a 315 nm, después, con el tiempo, la polaridad aumentó hasta 10 % de acetato de etilo). Las fracciones se evaporaron para obtener una mezcla 7:1 de los isómeros deseados/no deseados que se volvió a cristalizar durante la noche con acetato de etilo. El material del título se obtuvo (0,216 g, 3,8 %) en forma de cristales incoloros. LC (Método B): 1,928 min. LCMS (APCI) calc. para $C_{11}H_{10}FO_3$ $[M+H]^+$ m/z 209,06, encontrado 209,1. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7,55-7,61 (m, 1H), 6,78- 6,99 (m, 1H), 6,46-6,53 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,55-2,60 (m,

3H).

179C. 1-(6-fluoro-4-hidroxibenzofuran-2-il)etanona

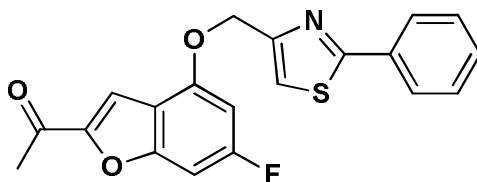


5

A una solución en agitación de 1-(4,6-dimetoxibenzofuran-2-il)etanona (0. 216 g, 1,038 mmol) en clorobenceno (3,69 ml, 36,3 mmol), se le agregó tricloruro de aluminio (0,277 g, 2,075 mmol). Después de calentarse durante 3 h a 85 °C, la mezcla se inactivó con hielo y HCl 1,0 N y se extrajo con acetato de etilo (4x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en cromatografía sobre gel de sílice (BIOTAGE® 24 g, que se eluyó con un gradiente de hexanos y acetato de etilo) para obtener el material del título (0,191 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método B): 1,794 min. LCMS (APCI) calc. para C₁₀H₈FO₃ [M+H]⁺ m/z 195,05, encontrado 195,9. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,58 (s, 1H), 6,87 - 6,93 (m, 1H), 6,46 - 6,53 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 2,60 (s, 3H).

10

179D. 1-(6-fluoro-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)etanona



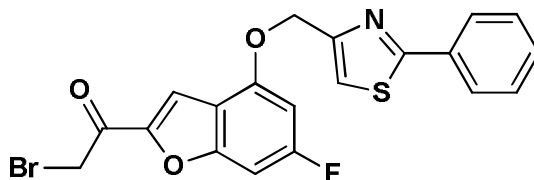
Se agregó benceno a 1-(6-fluoro-4-hidroxibenzofuran-2-il)etanona (0. 178 g, 0,917 mmol); la mezcla se sometió a ultrasonido durante 30 segundos y se concentró al vacío para retirar rastros de agua en el material de partida. Se agregó trifetilfosfina (373 mg, 1,421 mmol) y la mezcla se secó sobre alto vacío durante 10 min. Se agregaron (2-feniltiazol-4-il)metanol (Ejemplo 3B, 0,175 g, 0,917 mmol) y THF (15 ml) y la mezcla se sometió a ultrasonido/se calentó durante 5 min. Se agregó gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (275 µl, 1,412 mmol) en THF (2 ml) durante 1 h y la solución amarilla resultante se sometió a ultrasonido durante 15 min y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó en diclorometano, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó en cromatografía sobre gel de sílice (columna de 24 g de oro ISCO, usando 5 % de acetato de etilo en hexanos a 40 % (incrementos del 10 %)) para obtener el material del título (0,132 g, 32 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método B): 2,613 min. LCMS (APCI) calc. para C₂₀H₁₅FNO₃S [M+H]⁺ m/z 368,07, encontrado 368,2. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,94-8,02 (m, 2H), 7,62-7,67 (m, 1H), 7,44-7,51 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 6,64-6,72 (m, 1H), 5,39 (d, J=0,78 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H).

20

25

30

179E. 2-bromo-1-(6-fluoro-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)etanona



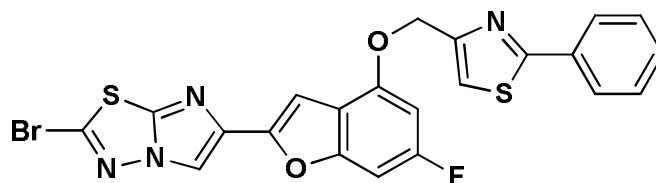
35

A una suspensión de 1-(6-fluoro-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)etanona (0,132 g, 0,359 mmol) en acetato de etilo (5 ml), se le agregó bromuro de cobre (II) (160 mg, 0,719 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 48 h. El sólido se filtró y se enjuagó con EtOAc. El sólido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ISCO de 12 g con diclorometano y acetato de etilo (95:5)) y produjo el material del título (0,055 g, 34 %) en forma de un sólido blanquecino. LC (Método B): 2,424 min. LCMS (APCI) calc. para C₂₀H₁₄BrFNO₃S [M+H]⁺ m/z 445,99, encontrado 446,0.

40

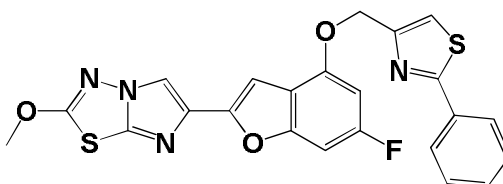
179F. 2-bromo-6-(6-fluoro-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

45



En un vial de presión para microondas de 2-5 ml, se agregó 2-bromo-1-(6-fluoro-4-((2-pheniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)etanona (0,035 g, 0,078 mmol) en propan-2-ol (2 ml) y después 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (16,2 mg, 0,09 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante la noche y a 150 °C durante 1 h en un horno de microondas. La mezcla de reacción después se vertió en una mezcla de diclorometano (8 ml) y NaHCO₃ saturado (2 ml) y esto se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (columna de oro ISCO de 12 g usando 0 a 2 % de acetato de etilo en diclorometano) para obtener el material del título (0,018 g, 43 %) en forma de un sólido amarillento. LC (Método B): 2,754 min. LCMS (APCI) calc. para C₂₂H₁₃BrFN₄O₂S₂ [M+H]⁺ m/z 526,96, encontrado 527,0.

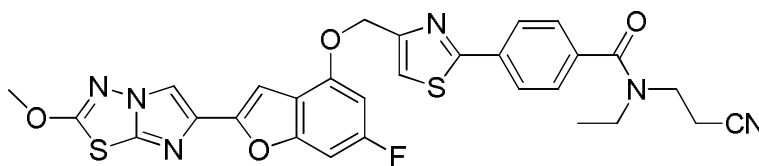
Ejemplo 179. 6-(6-fluoro-4-((2-pheniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



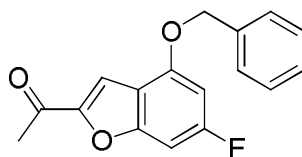
Se disolvió 2-bromo-6-(6-fluoro-4-((2-pheniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,017 g, 0,032 mmol) en diclorometano (1,3 ml) (se requería un poco de calor y ultrasonido). Se agregó metanol (0,3 ml) y después metóxido de sodio (14,74 µl, 0,064 mmol) de una vez. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 min, después se inactivó con HCl 1,0 N y se agitó hasta que el color de la reacción cambió a amarillo. Después se agregó NaHCO₃ acuoso saturado y este se extrajo con diclorometano (4x). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna BIOTAGE® de 12 g usando 0 a 5 % de acetato de etilo en diclorometano) para obtener el material del título (0,010 g, 64 %) en forma de un sólido amarillento. LC (Método A): 2,488 min. HRMS (ESI) calc. para C₂₃H₁₅FN₄O₃S₂ [M+H]⁺ m/z 479,0570, encontrado 479,0661. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,94-8,03 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,43 - 7,53 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,85 - 6,94 (m, 1H), 6,59 - 6,68 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,23 (s, 3H).

Ejemplo 180

N-(2-cianoetil)-N-etil-4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)benzamida



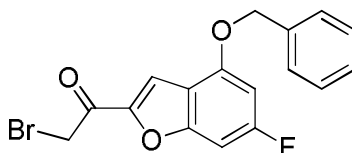
180A. 1-(4-(benciloxi)-6-fluorobenzofuran-2-il)etanona



Una solución de 1-(6-fluoro-4-hidroxibenzofuran-2-il)etanona (Ejemplo 179C, 1,00 g, 5,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se trató con carbonato de potasio anhidro (0,747 g, 5,41 mmol), después se agregó gota a gota bromuro de bencilo (0,735 ml, 6,18 mmol) durante 5 min. La mezcla heterogénea resultante se sometió a ultrasonido durante 1 h, la suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con N,N-dimetilformamida. El filtrado combinado se evaporó a sequedad y el residuo se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio

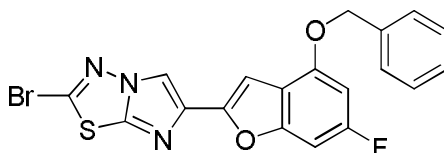
acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de diclorometano en hexano) para obtener 1,33 g (91 %) del material del título en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 2,334 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{17}H_{14}FO_3$ $[M+H]^+$ m/z 285,0927; encontrado 285,0927. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,59 (s, 1H), 7,33-7,49 (m, 5H), 6,76-6,94 (m, 1H), 6,51-6,58 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,54 (s, 3H).

180B. 1-(4-(benciloxi)-6-fluorobenzofuran-2-il)-2-bromoetanova



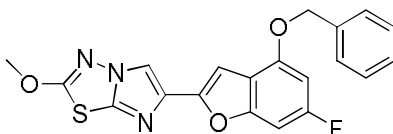
A un matraz equipado con una barra agitadora magnética y purgado con atmósfera de nitrógeno se le agregó THF seco (35 ml) y después bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF, 6,30 ml, 6,30 mmol). La mezcla se enfrió a $-78^\circ C$, y se agregó gota a gota clorotrimetilsilano (0,771 ml, 6,04 mmol) durante 2 min. Después de 5 min, se agregó gota a gota una solución de 1-(4-(benciloxi)-6-fluorobenzofuran-2-il)etanova (1,492 g, 5,25 mmol) en THF seco (14 ml) durante 10 min y la mezcla resultante se agitó a $-78^\circ C$ durante 30 min. Después se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se calentó a aproximadamente $10^\circ C$ durante 20 min. La mezcla de reacción se inactivó agregándola a una mezcla fría de acetato de etilo (300 ml), bicarbonato de sodio acuoso saturado (40 ml) y hielo. La fase orgánica se separó rápidamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío para obtener el sililenoéter en forma de un aceite transparente. Este aceite se coevaporó con tolueno (10 ml, 0,2 kPa (2 mbar)) antes de que se absorbiera en tetrahidrofurano seco (35 ml). La mezcla se enfrió a $-35^\circ C$ en nitrógeno, se trató con bicarbonato de sodio sólido (30 mg) y después N-bromosuccinimida (0,981 g, 5,51 mmol), añadido en porciones pequeñas durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a $5^\circ C$ durante 3,5 h y después se inactivó mediante la adición de acetato de etilo (400 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (40 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó para obtener un sólido de color blanco. La cromatografía sobre gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de diclorometano en hexano) produjo 1,509 g (79 %) del material del título en forma de un sólido de color amarillo. LC (Método A): 2,282 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{17}H_{13}BrFO_3$ $[M+H]^+$ m/z 363,0032; encontrado 363,004. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,75 (d, $J = 0,78$ Hz, 1H), 7,35-7,51 (m, 5H), 6,91 (m, 1H), 6,58 (dd, $J = 11,35, 1,96$ Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,37 (s, 2H).

180C. 6-(4-(benciloxi)-6-fluorobenzofuran-2-il)-2-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



Una mezcla de 1-(4-(benciloxi)-6-fluorobenzofuran-2-il)-2-bromoetanova (1,07 g, 2,95 mmol) y 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (0,610 g, 3,39 mmol) en isopropanol (80 ml) se calentó en un recipiente a presión sellado a $80^\circ C$ durante 18 h. La mezcla heterogénea resultante se calentó después en un reactor de microondas a $150^\circ C$ durante 30 min. La mezcla de reacción enfriada se repartió con diclorometano-bicarbonato de sodio acuoso saturado y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de acetato de etilo en diclorometano) para obtener 0,740 g (57 %) del material del título en forma de un sólido. LC (Método A): 2,456 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{19}H_{12}BrFN_3O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 443,9818; encontrado 443,9834. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,09 (s, 1H), 7,32-7,54 (m, 5H), 7,21 (s, 1H), 6,86-6,91 (m, 1H), 6,52-6,59 (m, 1H), 5,21 (s, 2H).

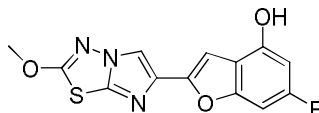
180D. 6-(4-(benciloxi)-6-fluorobenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



Una suspensión de 6-(4-(benciloxi)-6-fluorobenzofuran-2-il)-2-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,740 g, 1,666 mmol) en una mezcla de diclorometano (30 ml) y metanol (10 ml) se trató a $22^\circ C$ con metóxido de sodio (25 % en peso en MeOH, 1,01 ml, 4,45 mmol), agregado en una porción. Después de 30 min, la mezcla de reacción transparente se inactivó mediante la adición de 5 ml de ácido clorhídrico 1 N y el disolvente se evaporó a presión

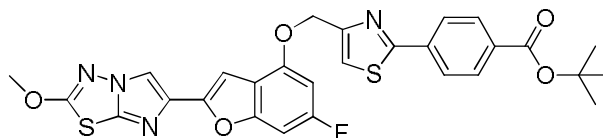
reducida. El residuo se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de acetato de etilo en diclorometano) produjo 0,480 g (82 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 2,477 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{20}H_{15}FN_3O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 396,0818; encontrado 396,0862. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,88 (s, 1H), 7,32-7,55 (m, 5H), 7,13 (s, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,22 (s, 3H).

180E. 6-fluoro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol



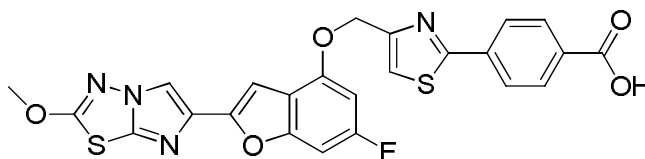
Una mezcla de 6-(4-(benciloxi)-6-fluorobenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,480 g, 1,21 mmol) y pentametilbenceno (1,26 g, 8,50 mmol) en diclorometano (75 ml) se enfrió a -78 °C en nitrógeno y se trató con tricloruro de boro (1 M en DCM, 3,5 ml, 3,5 mmol), añadido gota a gota durante 2 min. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 40 min y después se inactivó mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado (45 ml). Se retiró baño de enfriamiento y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se lavó sucesivamente con agua y diclorometano y después se secó al vacío (en pentóxido de fósforo) para obtener 0,363 g (98 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color tostado. LC (Método A): 2,096 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{13}H_9FN_3O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 306,0349; encontrado 306,0369. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 10,51 (a s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,90-6,99 (m, 1H), 6,42-6,52 (m, 1H), 4,21 (s, 3H).

180F. 4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)benzoato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el ejemplo 36. LC (Método A): 2,689 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{28}H_{24}FN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 579,1172; encontrado 579,1159. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,99-8,11 (m, 4H), 7,89 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,88-6,94 (m, 1H), 6,63 (dd, $J = 11,35$, 1,96 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 1,63 (s, 9H).

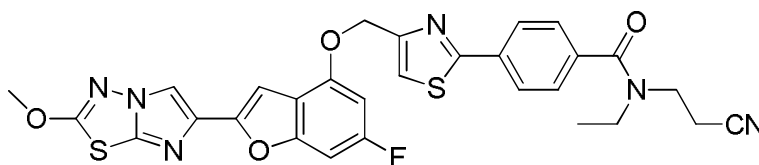
180G. Ácido 4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)benzoico



A una solución de 4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)benzoato de *terc*-butilo (0,345 g, 0,596 mmol) en diclorometano (6 ml), se le agregó ácido trifluoroacético (3 ml) y la mezcla homogénea de color amarillento se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después, los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo sólido resultante se trituró con diclorometano, se filtró y se secó al vacío para obtener 0,272 g (87 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color beis. LC (Método A): 2,428 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{24}H_{16}FN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 523,0546; encontrado 523,0541. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 8,46 (s, 1H), 8,00-8,13 (m, 5H), 7,18 (d, $J = 9,00$ Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,99-7,06 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,20 (s, 3H).

Ejemplo 180.

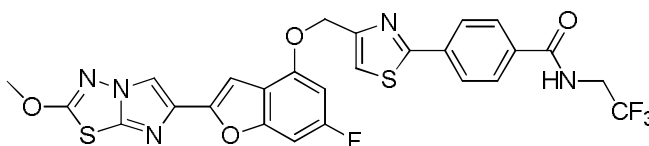
N-(2-cianoetil)-N-etil-4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)benzamida



Una solución de ácido 4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metoxiidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)benzoico (0,040 g, 0,077 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,067 ml, 0,383 mmol) y después con 3-(etilamino)propanonitrilo (0,0083 g, 0,084 mmol). Después se agregó HATU (0,032 g, 0,084 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los volátiles después se evaporaron al vacío y el residuo se repartió entre cloroformo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de acetato de etilo en cloroformo) produjo 0,034 g (74 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 2,374 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{29}H_{24}FN_6O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 603,1285; encontrado 603,1286. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,05 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 0,78$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 8,61$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 11,54, 1,76$ Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,74 (a s, 2H), 3,46 (a s, 2H), 2,87 (a s, 2H), 1,21 (a s, 3H).

15 Ejemplo 181

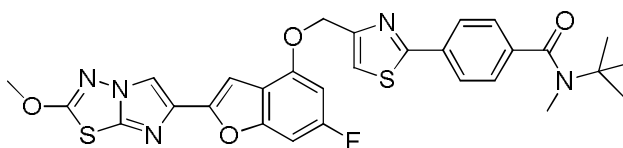
4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metoxiidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 180. LC (Método A): 2,369 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{26}H_{18}F_4N_5O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 604,0736; encontrado 604,0725. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 9,24 (t, $J = 6,26$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,06-8,14 (m, 2H), 7,98-8,06 (m, 3H), 7,18 (d, $J = 7,83$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 12,13, 1,96$ Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 4,04-4,17 (m, 2H).

Ejemplo 182

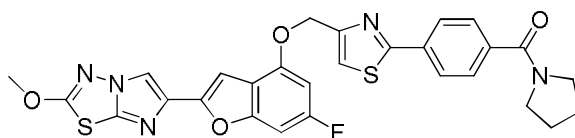
30 N-(*terc*-butil)-4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metoxiidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N-metilbenzamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 180. LC (Método A): 2,391 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{29}H_{27}FN_5O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 592,1489; encontrado 592,1500. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,88-7,94 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,83 (dd, $J = 8,61, 0,78$ Hz, 1H), 6,55 (dd, $J = 11,35, 1,96$ Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 183

40 (4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metoxiidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona



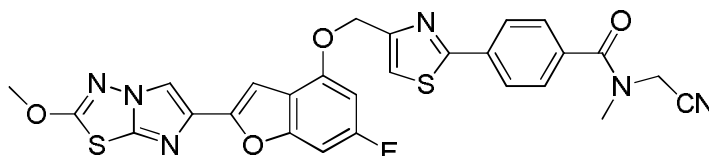
45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 180. LC (Método A): 2,307 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{28}H_{23}FN_5O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 576,1176; encontrado 576,1159. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,02 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 8,61$ Hz, 1H),

6,63 (dd, $J= 11,35, 1,96$ Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,68 (t, $J= 6,85$ Hz, 2H), 3,47 (t, $J= 6,46$ Hz, 2H), 1,84 - 2,05 (m, 4H).

Ejemplo 184

5

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



10

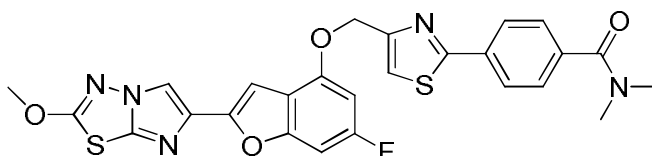
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 180. LC (Método A): 2,274 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{27}H_{20}FN_6O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 575,0972; encontrado 575,0963. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,07 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,91 (dd, $J= 8,61, 0,78$ Hz, 1H), 6,62 (dd, $J= 11,35, 1,96$ Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,49 (a s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,20 (s, 3H).

15

Ejemplo 185

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

20



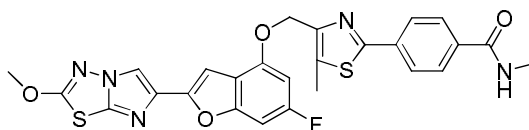
El compuesto del título se preparó a partir de 6-fluoro-2-(2-metoxiidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 180E) y 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida (Ejemplo 36B) de acuerdo con el método general descrito en el ejemplo 36. LC (Método A): 2,327 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{26}H_{21}FN_5O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 550,1019; encontrado: 550,0999. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,02 (m, 2 H), 7,89 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,91 (d, $J= 8,61$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J= 11,35$ Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,15 (a s, 3H), 3,02 (a s, 3H).

25

Ejemplo 186

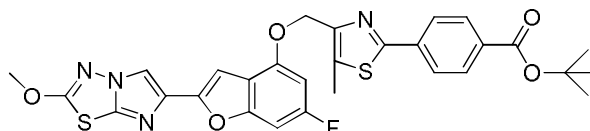
4-4-(((6-fluoro-2-(2-metoxiidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)-N-metilbenzamida

30



35

186A. 4-4-(((6-fluoro-2-(2-metoxiidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)benzoato de *terc*-butilo

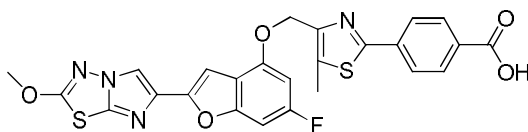


40

El compuesto del título se preparó a partir de 6-fluoro-2-(2-metoxiidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 180E) y *terc*-4-(4-(hidroximetil)-5-metiltiazol-2-il)benzoato de butilo (Ejemplo 45D) de acuerdo con el método general descrito en el ejemplo 180F. LC (Método A): 2,788 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{29}H_{26}FN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 593,1329; encontrado 593,1318. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,02-8,07 (m, 2H), 7,93-7,99 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,89 (dd, $J= 8,61, 0,78$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J= 11,74, 1,96$ Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,62 (s, 9H).

45

186B. Ácido 4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)benzoico



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método de desprotección general descrito en el ejemplo 180G. LC (Método A): 2,436 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{25}H_{18}FN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 537,0703; encontrado 537,0696. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 13,14 (a s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,99-8,08 (m, 4H), 7,14-7,21 (m, 1H), 6,99-7,09 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

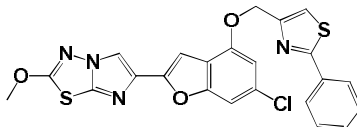
10 Ejemplo 186. 4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)-N-metilbenzamida



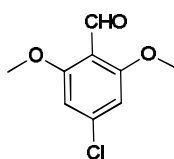
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general de acoplamiento de amida descrito en el ejemplo 180. LC (Método A): 2,389 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{26}H_{20}FN_5O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 549,0941; encontrado 550,1029. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,61 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 11,54, 1,76 Hz, 1H), 6,15 (a s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,05 (d, J = 5,09 Hz, 3H), 2,59 (s, 3H).

Ejemplo 187

25 6-(6-cloro-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

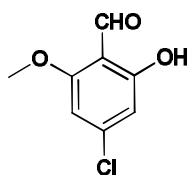


187A. 4-cloro-2,6-dimetoxibenzaldehído



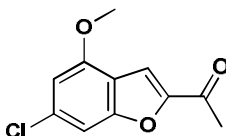
30 Una solución de 1-cloro-3,5-dimetoxibenceno (5 g, 29,0 mmol) y TMEDA (4,37 ml, 29,0 mmol) en dietiléter (100 ml, 962 mmol) a -78 °C en atmósfera de N_2 se cargó con BuLi (19,91 ml, 31,9 mmol) gota a gota durante un período de 30 minutos usando una bomba de jeringa. Después de agitar durante 4 horas a -78 °C, se agregó DMF y la mezcla de reacción se continuó agitando durante 1,5 horas, después de lo cual se agregó HCl 1 N (~30 ml) (a -78 °C). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante ISCO usando hexanos / EtOAc como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a sequedad para obtener el material del título (1,97 g, 9,82 mmol, 33,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC (Método B): 1,924 min. LCMS (APCI) calc. para $C_9H_{10}ClO_3$ $[M+H]^+$ m/z 201,03, encontrado 201,0. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 10,28 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 3,86 (s, 6H).

187B. 4-cloro-2-hidroxi-6-metoxibenzaldehído



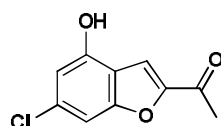
5 A una solución en agitación de 4-cloro-2,6-dimetoxibenzaldehído (1,95 g, 9,72 mmol) en DCM (20 ml, 311 mmol) a -78 °C, se le agregó lentamente tribromuro de boro (9,72 ml, 9,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora mientras se monitoreaba el progreso de la reacción mediante LCMS. Una vez que se consumió la totalidad del material de partida, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad para obtener el material del título (1,79 g, 9,59 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color púrpura. LC (Método B): 2,199 min. LCMS (APCI) calc. para C₈H₈ClO₃ [M+H]⁺ m/z 187,02, encontrado 187,0. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 11,89 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 6,75 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,66 (m, 1H), 3,91 (s, 1H).

187C. 1-(6-cloro-4-metoxibenzofuran-2-il)etanona



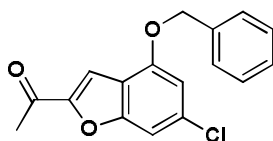
15 Una solución en agitación de 4-cloro-2-hidroxi-6-metoxibenzaldehído (1,79 g, 9,59 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml, 9,59 mmol) se cargó con carbonato de cesio (3,75 g, 11,51 mmol) y 1-cloropropan-2-ona (0,975 ml, 11,51 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un recipiente sellable a 65 °C durante 7 horas, se filtró en un papel de filtro Whatman para retirar los insolubles enjuagándola con DCM y después se lavó con NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante ISCO usando hexanos / EtOAc como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para obtener el material del título (1,43 g, 6,37 mmol, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC (Método A): 1,952 min. LCMS (APCI) calc. para C₁₁H₁₀ClO₃ [M+H]⁺ m/z 225,03, encontrado 225,0. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,94 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

187D. 1-(6-cloro-4-hidroxibenzofuran-2-il)etanona



30 A una solución en agitación de 1-(6-cloro-4-metoxibenzofuran-2-il)etanona (1,43 g, 6,37 mmol) en clorobenceno (15 ml, 148 mmol), se le agregó cloruro de aluminio (3,40 g, 25,5 mmol) en porciones durante un período de 10 minutos. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 100 °C durante 40 minutos, después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo picado (la barra agitadora se enjuagó con EtOAc). Esto se agitó durante 30 minutos, después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante ISCO usando hexanos / EtOAc como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para obtener el material del título (1,18 g, 5,60 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido de color de color pardo claro. LC (Método A): 1,783 min. LCMS (APCI) calc. para C₁₀H₈ClO₃ [M+H]⁺ m/z 211,02, encontrado 211,0. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 11,01 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 2,52 (s, 3H).

187E. 1-(4-(benciloxi)-6-clorobenzofuran-2-il)etanona

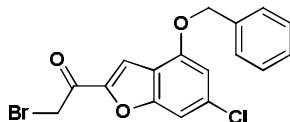


45 Una solución en agitación de 1-(6-cloro-4-hidroxibenzofuran-2-il)etanona (1,18 g, 5,60 mmol) en DMF seco (10 ml, 129 mmol) a temperatura ambiente se cargó con K₂CO₃ (0,774 g, 5,60 mmol) y DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas, después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante ISCO usando hexanos / EtOAc como

eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para obtener el material del título (1,57 g, 5,22 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un aceite de color ámbar. LC (Método B): 2,420 min. LCMS (APCI) calc. para $C_{17}H_{14}ClO_3$ $[M+H]^+$ m/z 301,06, encontrado 301,0. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8,00 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,44 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,10 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 2,54 (s, 3H).

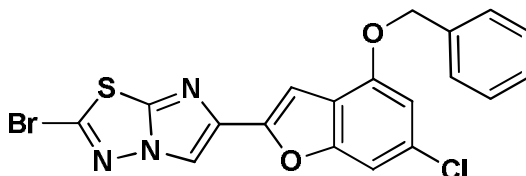
5

187F. 1-(4-(benciloxi)-6-clorobenzofuran-2-il)-2-bromoetanon



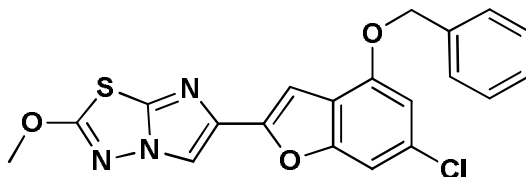
10 Un matraz de fondo redondo, de 200 ml secado al fuego, equipado con una barra agitadora y en atmósfera de nitrógeno se cargó con THF anhidro (12 ml) y después con bis(trimetilsilil)amida de litio (6,22 ml, 6,22 mmol). La mezcla se enfrió a -78 °C y se trató con una solución de 1-(4-(benciloxi)-6-clorobenzofuran-2-il)etanona (1,56 g, 5,19 mmol) en THF (lavado de 6 ml + 2 ml), añadido gota a gota durante 10 minutos a través de una bomba de jeringa. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 45 minutos y después se cargó con trimetilclorosilano (0,769 ml, 6,02 mmol), añadido gota a gota durante 5 minutos a través de una bomba de jeringa y después se agitó durante otros 20 minutos. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se calentó a $+10$ °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con una mezcla de acetato de etilo frío (80 ml), $NaHCO_3$ saturado (12 ml) y hielo. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), mientras se agitaba durante ~ 5 minutos para retirar todo rastro de agua, se filtró y se concentró a sequedad para obtener el sililenoéter en forma de un aceite de color amarillo que se coevaporó con tolueno (4 ml). El sililenoéter se disolvió en THF seco (20 ml), se enfrió a -30 °C (usando un baño de enfriamiento hecho de 1:1 $CaCl_2$: agua usando hielo seco; el baño se estabiliza a alrededor -30 a -45 °C) y se trató con $NaHCO_3$ (~ 50 mg) y después N-bromosuccinimida (0,923 g, 5,19 mmol), añadida en pequeñas porciones durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C durante 2 horas (controlado mediante LCMS) y después se inactivó mediante la adición de acetato de etilo (100 ml) y $NaHCO_3$ saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para obtener un sólido de color naranja que se purificó mediante ISCO usando hexanos / EtOAc como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para obtener el material del título 1,48 g, 3,51 mmol, 67,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LC (Método B): 2,528 min. LCMS (APCI) calc. para $C_{17}H_{13}BrClO_3$ $[M+H]^+$ m/z 378,97, encontrado 379,0.

30 187G. 6-(4-(benciloxi)-6-clorobenzofuran-2-il)-2-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



35 Un recipiente sellable se cargó con 1-(4-(benciloxi)-6-clorobenzofuran-2-il)-2-bromoetanon (1,48 g, 3,51 mmol), 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (0,632 g, 3,51 mmol) e IPA (25 ml, 324 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 80 °C durante 6 horas, después se calentó en el microondas a 150 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó reposar durante 1 hora y el material insoluble se filtró y se enjuagó con MeOH para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color pardo (1,19 g, 2,58 mmol, 73,6 % de rendimiento). LC (Método A): 2,549 min. LCMS (APCI) calc. para $C_{19}H_{12}BrClN_3O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 459,95, encontrado 460,0. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8,74 (s, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,45 - 7,34 (m, 4H), 7,17 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,32 (s, 2H).

187H. 6-(4-(benciloxi)-6-clorobenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



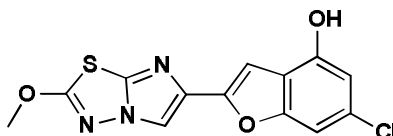
45

A una solución en agitación de 6-(4-(benciloxi)-6-clorobenzofuran-2-il)-2-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (1,18 g, 2,56 mmol) en DCM (40 ml, 622 mmol) y metanol (10 ml, 247 mmol), se le agregó metóxido de sodio (1,164 ml, 5,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h 15 min mientras se controlaba mediante TLC (7:3 hexanos : EtOAc). La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se trituró con

50

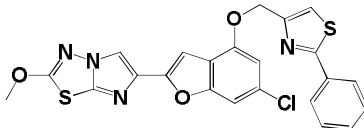
MeOH (ultrasonido) y el material sólido se filtró, se enjuagó con MeOH y se aspiró seco para obtener el compuesto deseado en forma de un sólido de color pardo (859 mg, 2,086 mmol, 81 % de rendimiento). LC (Método A): 2,478 min. LCMS (APCI) calc. para $C_{20}H_{15}ClN_3O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 412,05, encontrado 412,0. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8,50 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,09 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,21 (s, 3H).

187I. 6-cloro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol



Una solución en agitación de 6-(4-(benciloxi)-6-clorobenzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,85 g, 2,064 mmol) y pentametilbenceno (2,142 g, 14,45 mmol) en DCM en atmósfera de N_2 se enfrió a -78 °C después de lo cual se agregó gota a gota tricloruro de boro (5,16 ml, 5,16 mmol) durante ~ 4 minutos. La reacción se controló mediante TLC usando 1:1 hexanos-EtOAc como eluyente. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, después de lo cual se agregó una mezcla de agua (40 ml) y $NaHCO_3$ saturado (5 ml) (a -78 °C) y la mezcla se agitó hasta alcanzar temperatura ambiente (se retiró del baño de enfriamiento). El precipitado sólido se filtró y se enjuagó con dietiléter, después se secó durante la noche para obtener el material del título (441 mg, 1,371 mmol, 66,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color beis. El filtrado se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante ISCO usando DCM / EtOAc como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para obtener el material del título (25 mg, 0,078 mmol, 3,77 % de rendimiento) en forma de un sólido de color beis. LC (Método A): 2,167 min. LCMS (APCI) calc. para $C_{13}H_9ClN_3O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 322,00, encontrado 322,0. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 10,50 (a. S, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,17 (dd, $J = 0,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 4,21 (s, 3H).

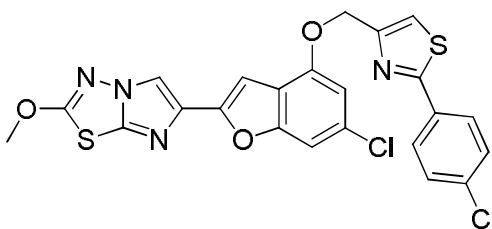
Ejemplo 187. 6-(6-cloro-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



A un matraz de fondo redondo, de 100 ml secado al fuego, que contenía 6-cloro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (0,025 g, 0,078 mmol) y (2-feniltiazol-4-il)metanol (Ejemplo 3B, 37,2 mg, 0,194 mmol) en THF seco (4 ml), se le agregó tributilfosfina (0,050 ml, 0,194 mmol). La solución resultante se cargó con una solución de ADDP (0,049 g, 0,194 mmol) en THF (1 ml) añadido gota a gota durante 30 minutos a través de una bomba de jeringa. Después de agitar durante 1,5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y después se lavó con HCl 1 N, $NaHCO_3$ saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante ISCO usando 0 a 10 % de dietiléter en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para obtener el material del título en forma de un sólido de color beis (0,020 g, 0,040 mmol, 52,0 % de rendimiento). LC (Método A): 2,534 min. LCMS (APCI) calc. para $C_{23}H_{16}ClN_4O_3S_2$ $[M+H]^+$ m/z 495,03, encontrado 495,0. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8,49 (s, 1H), 7,99 - 7,96 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 3H), 7,40 (dd, $J = 0,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 0,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,21 (s, 3H).

Ejemplo 188

6-(6-cloro-4-((2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

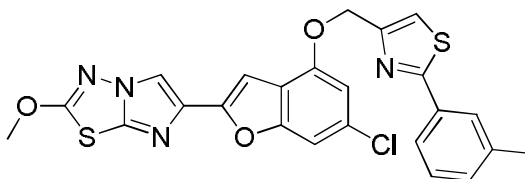


Una suspensión de 6-cloro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 187I, 0,030 g, 0,093 mmol) y 2-(bromometil)-4-(4-clorofenil)tiazol (0,0404 g, 0,140 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se mantuvo al vacío (1 kPa (10 mbar)) durante 5 min. El matraz después se purgó con nitrógeno y se agregó carbonato

de potasio anhidro en polvo recién obtenido (0,105 g, 0,756 mmol) de una sola vez. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla heterogénea se inactivó con ácido clorhídrico 1 N (1 ml) después de lo cual se agregaron agua y MeOH. El material sólido se filtró y la torta de filtro se enjuagó con agua, metanol y acetonitrilo para obtener un sólido de color beis. El material sólido se disolvió en DCM con una pequeña cantidad de metanol, después se absorbió en una precolumna sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc-diclorometano). El producto obtenido se liofilizó a partir de acetonitrilo-agua para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color beis (0,031 g, 0,059 mmol, 62,8 %). LC (Método F): 2,714 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{23}H_{15}Cl_2N_4O_3S_2$ $[M+H]^+$ m/z 528,9963, encontrado 528,9954. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 8,47 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,12 (d, $J = 0,8$ Hz, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,20 (s, 3H).

Ejemplo 189

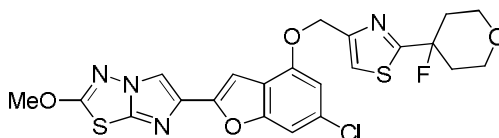
6-(6-cloro-4-((2-(m-tolil)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 188 para obtener un sólido. LC (Método F): 2,687 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{24}H_{18}ClN_4O_3S_2$ $[M+H]^+$ m/z 509,0509, encontrado 509,0512. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 8,49 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Ejemplo 190

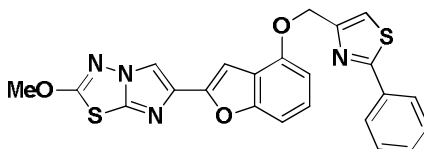
(6-(6-cloro-4-((2-(4-fluorotetrahydro-2H-pyran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



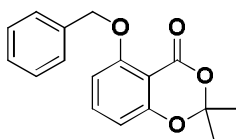
A una solución de 4-(bromometil)-2-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol (Ejemplo 119C, 0,016 g, 0,057 mmol) en DMF (1,5 ml), se le agregó 6-cloro-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 187I, 0,017 g, 0,052 mmol) y después carbonato de potasio en polvo recién obtenido (0,022 g, 0,156 mmol). La mezcla se agitó en un vial sellado a temperatura ambiente durante 2 h, después se diluyó con agua, la mezcla resultante se filtró, y la torta de filtro se lavó con NH_4Cl acuoso saturado y después con agua. El residuo húmedo se absorbió en DCM, y la solución se lavó ($NaHCO_3$ acuoso saturado), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para obtener una goma. La cromatografía ultrarrápida (Isco/ 0-30 % de EtOAc-DCM) produjo 6-(6-cloro-4-((2-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,012 g, 44,4 %) en forma de un sólido. LC (Método A): 2,483 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{22}H_{19}ClFN_4O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 521,052; encontrado 521,053. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,46 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,36 (a s, 1H), 7,08 (d, $J = 1,57$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,81 (m, 2H), 3,67 (dt, $J = 1,96, 10,96$ Hz, 2H), 2,33-2,16 (m, 2H), 2,05 (m, 2H).

Ejemplo 191

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

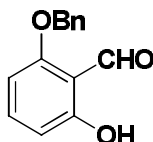


191A. 5-(benciloxi)-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-ona



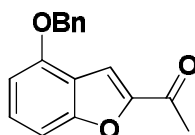
Una solución de 5-hidroxi-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-ona (6,00 g, 30,9 mmol) (Hadfield, A. *et al.*, Synthetic Communications, 24(7):1025-1028 (1994)) en N,N-dimetilformamida (35 ml) se trató con carbonato de potasio anhidro en polvo (5,15 g, 37,26 mmol) añadido de una sola vez. La mezcla resultante se agitó al vacío durante 10 min y después se purgó con nitrógeno. El matraz de reacción se colocó en un baño de agua (22 °C) y se trató con bromuro de bencilo (5,55 g, 32,16 mmol), añadido gota a gota durante 15 min. La mezcla resultante se agitó a 22 °C durante 18 h. El sólido formado se filtró y se lavó con N,N-dimetilformamida. El filtrado se evaporó al vacío y el aceite residual se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N frío, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la evaporación del disolvente produjo un jarabe espeso. La cromatografía sobre gel de sílice (4 x 13 cm, elución con tolueno - acetato de etilo 0 - 5 %) produjo 8,78 g (100 % de rendimiento) del material del título en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 1,982 min. RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ ppm: 1,69 (s, 6H), 5,23 (s, 2H), 6,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 - 7,3 (m, 1H), 7,34 - 7,4 (m, 3 H), 7,52 (d amplio, J = 7,4 Hz 2H).

191B. 2-(benciloxi)-6-hidroxibenzaldehído



Una solución de 5-(benciloxi)-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-ona (4,00 g, 14,07 mmol) en diclorometano (80 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con una solución de hidruro de diisobutilaluminio (6,00 g, 42,2 mmol) en tolueno (40 ml), añadido gota a gota durante 20 min. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de metanol (5 ml), añadido gota a gota durante 15 min y después ácido clorhídrico 4 N (20 ml), añadido gota a gota durante 15 min. El baño de enfriamiento se retiró, se agregaron 80 ml adicionales de ácido clorhídrico 4 N durante 10 min y la mezcla se agitó vigorosamente a 22 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El aceite resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (4 x 10 cm, tolueno de elución) para obtener 2,25 g (70 % de rendimiento) del material del título en forma de un sólido de color amarillo claro. LC (Método A): 2,219 min. HRMS (ESI) calc. para C₁₄H₁₃O₃ [M + H]⁺ m/z 229,0859, encontrado 229,0859. RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ ppm: 5,12 (s, 2H), 6,43 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,34 - 7,4 (m, 6 H), 10,39 (s, 1H), 11,95 (s, 1H).

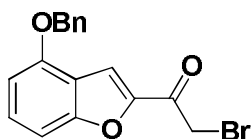
191C. 1-(4-(benciloxi)benzofuran-2-il)etanona



Una solución de 2-(benciloxi)-6-hidroxibenzaldehído (11,10 g, 48,63 mmol) en N,N-dimetilformamida (120 ml) se trató con carbonato de cesio anhidro en polvo (15,8 g, 48,63 mmol), añadido de una vez. La mezcla resultante se agitó al vacío durante 10 min y después se purgó con nitrógeno. El matraz de reacción se colocó en un baño de agua (22 °C) y se trató con cloroacetona (4,65 ml, 58,4 mmol), añadida gota a gota durante 10 min. La mezcla resultante se agitó después a 22 °C durante 18 h (la TLC indicó que no hubo aldehído de inicio restante y se formó el intermedio aldehído alquilado). La mezcla de reacción después se mantuvo al vacío (1 kPa (10 mbar)) durante 15 min para retirar cualquier cloroacetona sin reaccionar y después se purgó con nitrógeno. Después se agregó carbonato de cesio anhidro (1,0 g, 3,1 mmol), y la mezcla se calentó a 55 °C y se agitó durante 40 h (se agregó más carbonato de cesio, 1 g, después de 24 h y 32 h) hasta que se completó la conversión del intermedio aldehído alquilado en benzofurano, según se controló mediante TLC. El sólido se filtró y se lavó con N,N-dimetilformamida. El filtrado se evaporó al vacío y el aceite residual se diluyó con acetato de etilo (400 ml), se lavó con ácido clorhídrico frío 0,1 N, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la evaporación del disolvente produjo un jarabe espeso. La cromatografía sobre gel de sílice (4,5 x 12 cm, elución con tolueno - acetato de etilo 2 - 4 %) produjo 11,67 g (90 % de rendimiento) del benzofurano del título en forma de un sólido de color amarillo claro. La recristalización de una mezcla de acetato de etilo (40 ml) y hexano (40 ml) produjo prismas incoloros (10,50 g). LC (Método A): 2,162 min. HRMS (ESI) calc. para C₁₇H₁₅O₃ [M + H]⁺ m/z 267,1016, encontrado 267,1022. RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ ppm: 2,56 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d,

$J = 8,4$ Hz, 1H), 7,3 - 7,5 (m, 6H), 7,63 (s, 1H).

191D. 1-(4-(benciloxi)benzofuran-2-il)-2-bromoetanona

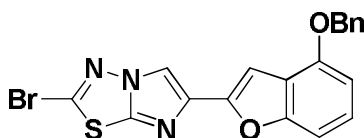


5

Un matraz de tres bocas, de 250 ml se equipó con una barra agitadora magnética, se purgó con atmósfera de nitrógeno y se cargó con tetrahidrofurano anhidro (40 ml) y después con 21,6 ml (21,6 mmol) de una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano. La mezcla se enfrió a -78 °C y se trató con una solución de 1-(4-(benciloxi)benzofuran-2-il)etanona (5,00 g, 18,77 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), añadida gota a gota durante 10 min. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 45 min. Después se agregó gota a gota clorotrimetilsilano (2,74 ml, 21,6 mmol) durante 5 min y la solución resultante se agitó a -78 °C durante otros 20 min. El baño de enfriamiento se retiró después y la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición a una solución fría de acetato de etilo (300 ml), bicarbonato de sodio saturado (40 ml) y hielo. La fase orgánica se secó rápidamente sobre sulfato de magnesio anhidro (agitación magnética) y se evaporó al vacío para obtener el sililenoéter en forma de un aceite que se coevaporó con tolueno (20 ml). El sililenoéter se disolvió en tetrahidrofurano seco (80 ml), se enfrió a -25 °C y se trató con bicarbonato de sodio sólido (0,10 g) y después N-bromosuccinimida (3,34 g, 18,8 mmol), añadida en pequeñas porciones durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C durante 2 h y después se inactivó mediante la adición de acetato de etilo (350 ml) y bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó para obtener un aceite de color naranja. La cromatografía sobre gel de sílice (4,5 x 12 cm, elución con tolueno - acetato de etilo 0 - 1 %) produjo 6,13 g de la bromometilcetona del título en forma de un sólido de color amarillo. La recristalización de acetato de etilo (20 ml) y hexano (40 ml) produjo prismas de color amarillo claro (4,93 g, 76 % de rendimiento). LC (Método A): 2,215 min. HRMS (ESI) calc. para $C_{17}H_{14}BrO$ $[M + H]^+$ m/z 345,0121, encontrado 345,0109. RMN 1H ($CDCl_3$, 600 MHz) δ ppm: 4,39 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,75 (d, $J = 7,86$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H), 7,34 - 7,46 (m, 6H), 7,78 (s, 1H).

25

191E. 6-(4-(benciloxi)benzofuran-2-il)-2-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

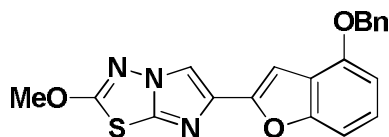


30

Una mezcla de 1-(4-(benciloxi)benzofuran-2-il)-2-bromoetanona (3,00 g, 8,69 mmol) y 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1,80 g, 10,0 mmol) en isopropanol (100 ml) se calentó en un matraz de presión equipado con una barra agitadora magnética a 80 °C durante 20 h (homogénea después de 20 min y se formó un precipitado después de 2 h). La mezcla enfriada después se transfirió a cinco viales de 20 ml para microondas y se calentó en un aparato de microondas a 150 °C durante 30 min. Cada vial se diluyó con diclorometano (250 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (25 ml) y salmuera (25 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Las fracciones se combinaron y se concentraron al vacío. La cromatografía del sólido residual de color pardo anaranjado sobre gel de sílice (4 x 10 cm, elución lenta con diclorometano) produjo 2,82 g del imidazotiadiazol del título contaminado con 1-(4-(benciloxi)benzofuran-2-il)etanona. El material sólido se trituró con acetato de etilo (15 ml), se filtró, se lavó con acetato de etilo (10 ml) y se secó al vacío para obtener 2,37 g (64 % de rendimiento) del imidazotiadiazol puro del título en forma de un sólido blanquecino que se usa como tal en la siguiente etapa. LC (Método A): 2,425 min. HRMS (ESI) calc. para $C_{19}H_{13}BrN_3O_2S$ $[M + H]^+$ m/z 425,9906, encontrado 425,9893. RMN 1H ($CDCl_3$, 600 MHz) δ ppm: 5,21 (s, 2H), 6,72 (d, $J = 8,07$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,26$ Hz, 1H), 7,18 (a t, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,32 (a t, 1H), 7,38 (a t, 2H), 7,47 (a d, 2H), 8,09 (s, 1H).

45

191F. 6-(4-(benciloxi)benzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

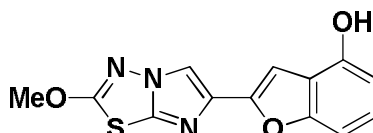


50

Una solución de 6-(4-(benciloxi)benzofuran-2-il)-2-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (3,22 g, 7,55 mmol) en una mezcla de diclorometano (400 ml) y metanol (50 ml) se trató a 22 °C con 6,3 ml de una solución de 25 % en peso de metóxido de sodio en metanol (30,2 mmol), añadido en una porción. Se agregó más metanol (45 ml) y la mezcla se agitó durante 40 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 40 ml de ácido clorhídrico 1 N y

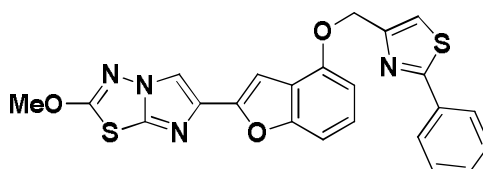
después 10 ml de bicarbonato de sodio saturado. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con diclorometano (400 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. La cristalización del residuo sólido de color blanco de 1,2-dicloroetano (30 ml) produjo 2,19 g del material del título en forma de un sólido de color blanco. La cromatografía de los licores madre sobre gel de sílice (3 x 10 cm, elución con 0 - 1 % de acetato de etilo- diclorometano) produjo otros 0,46 g de producto (rendimiento total, 2,65 g, 93 %). LC (Método A): 2,379 min. HRMS (ESI) calc. para $C_{20}H_{16}N_3O_3S$ $[M + H]^+$ m/z 378,0907, encontrado 378,0911. RMN 1H ($CDCl_3$, 600 MHz) δ ppm: 4,18 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 6,71 (dd, $J = 7,4$ Hz and $J = 0,95$ Hz, 1H), 7,12 - 7,17 (m, 3H), 7,32 (a t, 1H), 7,38 (t amplio, 2H), 7,47 (a d, 2H), 7,88 (s, 1H).

10 191G. 2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol



Una mezcla de 6-(4-(benciloxi)benzofuran-2-il)-2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (2,640 g, 6,99 mmol) y pentametilbenceno (7,25 g, 48,9 mmol) en diclorometano (400 ml) se enfrió a -78 °C en atmósfera de nitrógeno y después se trató inmediatamente con 18,2 ml (8,2 mmol) de una solución 1 M de tricloruro de boro en diclorometano, añadida gota a gota durante 3 min. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución de bicarbonato de sodio (10,6 g) en agua (50 ml), añadida en una porción. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido formado se filtró y se lavó sucesivamente con agua (50 ml) y diclorometano (25 ml). La torta de filtro se empapó con etanol anhidro (10 ml) y después se succionó seca. El sólido de color blanco obtenido se secó después al vacío durante algunos días en pentóxido de fósforo hasta alcanzar un peso constante para producir 1,459 g (72 % de rendimiento) del material del título. El filtrado combinado y los lavados (fases orgánica y acuosa de la etapa de desprotección) se diluyeron con diclorometano (500 ml) y se agitaron en un baño de agua caliente hasta que la fase orgánica se volvió transparente, sin sólidos aparentes en suspensión. La fase orgánica se recolectó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró rápidamente mientras aún estaba caliente. El filtrado se evaporó y el residuo (producto y pentametilbenceno) se trituró con tolueno (20 ml). El sólido se recolectó mediante filtración y se lavó con tolueno (20 ml) para obtener, después de secar al vacío, 0,239 g (12 % de rendimiento; 84 % de rendimiento combinado) del material del título en forma de un sólido de color tostado. LC (Método A): 1,908 min. HRMS (ESI) calc. para $C_{13}H_{10}N_3O_3S$ $[M + H]^+$ m/z 288,0437, encontrado 288,0446. RMN 1H (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ ppm: 4,46 (s, 3H), 6,58 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 8,15$ Hz, 1H), 7,0 - 7,07 (m, 3H), 8,40 (s, 1H).

Ejemplo 191. 2-metoxi-6-(4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol

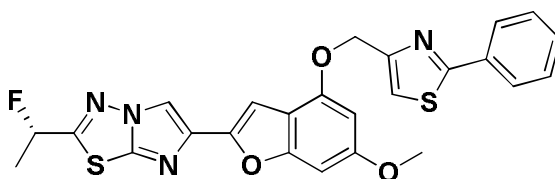


Una mezcla de 2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ol (0,100 g, 0,349 mmol), trifenilfosfina (0,165 g, 0,627 mmol) y (2-feniltiazol-4-il)metanol (Ejemplo 3B, 0,080 g, 0,418 mmol) en un matraz de 50 ml se mantuvo al vacío durante 10 min y después se purgó con nitrógeno. Se agregó tetrahidrofurano seco (10 ml) y la mezcla resultante se calentó ligeramente y se mantuvo en un baño ultrasónico durante 5 min. La mezcla enfriada (aún heterogénea) se trató a 22 °C con una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,113 g, 0,558 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), añadida gota a gota durante 1 h. La mezcla se agitó después a 2 °C durante 4 h. La mezcla de reacción transparente se inactivó mediante la adición de diclorometano (100 ml) y bicarbonato de sodio saturado (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice (2,5 x 12 cm, elución con 0 - 3 % de acetato de etilo-diclorometano) y después la cristalización de la fracción deseada de acetato de etilo (8 ml) produjo 0,028 g (24 % de rendimiento) del material del título en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 2,426 min. HRMS (ESI) calc. para $C_{23}H_{17}N_4O_3S_2$ $[M + H]^+$ m/z 461,0737, encontrado 461,0926. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 4,22 (s, 3H), 5,45 (d, $J = 0,78$ Hz, 2H), 6,80 (dd, $J = 7,04$, 1,57 Hz, 1H), 7,15 - 7,21 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,42 - 7,51 (m, 3H), 7,92 (s, 1H), 7,95 - 8,03 (m, 2H).

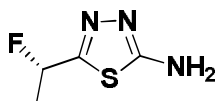
Ejemplo 192

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

55



192A. (S)-5-(1-fluoroetil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina

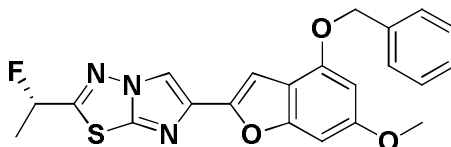


5

Se cargó un recipiente a presión sellable de 350 ml con tiosemicarbazida (11,17 g, 122,5 mmol) y dioxano seco (100 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C en atmósfera de N₂. A esta mezcla, que se agitó rápidamente, se le agregó lentamente una solución de ácido (S)-2-fluoropropanoico (9,40 g, 102,1 mmol, de Fritz-Langhals, E., Tetrahedron Asymmetry, 981 (1994)) en dioxano (10 ml). A la mezcla resultante se le agregó gota a gota POCl₃ (11,22 ml, 122,5 mmol), después el baño de enfriamiento se retiró y la suspensión espesa de color blanco se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El recipiente se selló y la mezcla se calentó a 90-95°C (temperatura del baño de aceite) durante 5 h. La mezcla enfriada se agitó a temperatura ambiente durante 14 h y después el sobrenadante (mezcla bifásica) se decantó y se concentró a presión reducida. La fase inferior se vertió lentamente en agua helada (250 ml) y después se agregó también el concentrado. Esta mezcla se agitó rápidamente hasta que se convirtió esencialmente en una solución homogénea (turbia) y después se basificó a pH 9-9,5 usando 40 % de NaOH acuoso. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con agua (Nota: La LC de este sólido de color beis mostró que contenía solo un rastro del producto deseado, de modo que no se continuó investigando). El filtrado combinado se extrajo después con EtOAc (x3) y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener un sólido de color crema (10,58 g, 70 %) que era el producto esencialmente puro de acuerdo con LC y LCMS. Este material se usó tal cual sin purificación adicional. Una muestra analítica se purificó mediante cromatografía ultrarrápida [Isco/ 0-20 % de (MeOH-NH₄OH, 9:1)-DCM] para obtener un sólido de color blanco. LC (Método B): 0,608 min. MS (ESI) calc. para C₄H₆FN₃S m/z: 147,03; encontrado: 148,05 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,38 (s, 2H), 5,82 (dq, J= 6,4, 48,0 Hz, 1H), 1,65 (dd, J= 6,4, 24,0 Hz, 3H). LC quiral: S:R= 95:5.

25

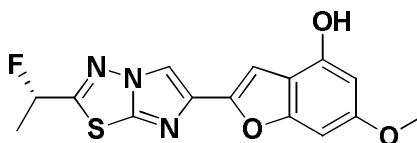
192B. (S)-6-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



En un vial de 20 ml, se suspendieron 1-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-bromoetana (Ejemplo 1E, 1,501 g, 4,000 mmol) y (S)-5-(1-fluoroetil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (0,589 g, 4,000 mmol) en 2-propanol (20 ml) y se calentaron a 80 °C durante 16 h. La mezcla después se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 30 min. La mezcla enfriada se evaporó a sequedad y el residuo obtenido se absorbió en CH₂Cl₂ (200 ml), se lavó (NaHCO₃ acuoso saturado), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó en ISCO (0-30 % de acetona-hexanos) para obtener el compuesto del título (0,922 g, 54,4 %) en forma de un sólido claro. LC (Método B): 2,403 min. MS (ESI) calc. para C₂₂H₁₉FN₃O₃S [M+H]⁺ m/z: 424,1131; encontrado: 424,1146. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,61 (s, 1H) 7,51 (d, J=7,4 Hz, 2H) 7,42 (t, J=7,6 Hz, 2H) 7,35 (t, J=7,0 Hz, 1H) 7,08 (s, 1H) 6,83-6,85 (m, 1H) 6,54 (d, J=1,2 Hz, 1H) 6,16 (dq, J=47,1, 6,4 Hz, 1H) 5,26 (s, 2H) 3,80 (s, 3H) 1,79 (dd, J=24,5, 6,8 Hz, 3H).

40

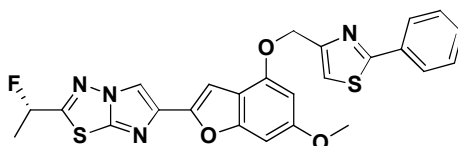
192C. (S)-2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-ol



Una mezcla de (S)-6-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,152 g, 0,359 mmol) y pentametilbenzo (0,374 g, 2,52 mmol) en diclorometano (24 ml, 373 mmol) se enfrió a -78 °C en atmósfera de nitrógeno y después se trató inmediatamente con tricloruro de boro 1,0 M en diclorometano (1 ml, 1,000 mmol), añadido gota a gota durante 3 min. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de

reacción se inactivó mediante la adición de una solución de bicarbonato de sodio (0,71 g) en agua (12 ml), añadida en una porción. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido formado se filtró, se lavó sucesivamente con agua (8 ml) y diclorometano (8 ml). La torta de filtro se empapó con etanol anhidro y se succionó seca. El sólido de color blanco obtenido se secó al vacío en P₂O₅ durante 36 h. LC (Método B): 2,038 min. MS (ESI) calc. para C₁₅H₁₃FN₃O₃S [M+H]⁺ m/z: 334,0656; encontrado: 334,0680. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,06 (s, 1H) 8,56 (s, 1H) 7,09 (s, 1H) 6,67 (s, 1H) 6,26 - 6,28 (m, 1H) 6,16 (dq, J=46,9, 6,4 Hz, 1H) 3,76 (s, 3H) 1,80 (dd, J=24,7, 6,3 Hz, 3H).

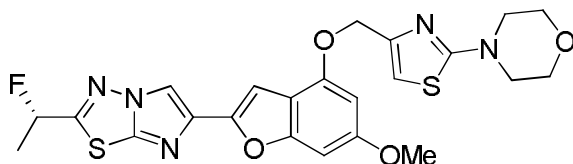
Ejemplo 192. (S)-2-(1-fluoroetil)-6-(6-metoxi-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



A una mezcla de (S)-2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-ol (0,050 g, 0,150 mmol), (2-feniltiazol-4-il)metanol (Ejemplo 3B, 0,086 g, 0,450 mmol) y trifenilfosfina (0,118 g, 0,450 mmol) en N₂ se le agregó THF seco (3 ml). A la solución resultante de color ámbar claro, se le agregó una solución de DIAD (0,087 ml, 0,450 mmol) en THF seco (2 ml) gota a gota durante 2 h para obtener una solución de color amarillo parduzco claro. Después de agitar a temperatura ambiente durante otros 30 min, la LC mostró que no había material de partida restante. Después los volátiles se retiraron a presión reducida para obtener una goma de color ámbar. La cromatografía ultrarrápida (Isco/ 0-20 % de éter-DCM) produjo el producto en forma de una goma casi incolora. Esta goma se trituró con un volumen mínimo de MeOH, la suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con un volumen mínimo de MeOH y después se secó al vacío para obtener el material del título (0,048 g, 63,2 %) en forma de un sólido que también se liofilizó a partir de MeCN-H₂O para obtener un sólido de color crema. LC (Método A): 2,453 min. HRMS (ESI) calc. para C₂₅H₂₀FN₄O₃S₂ [M + H]⁺ m/z 507,096, encontrado 506,098. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,67 (s, 1H), 8,05-8,02 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,60-7,56 (m, 3H), 7,20 (d, J= 0,8 Hz, 1H), 6,93 (dd, J= 0,8, 2,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 6,23 (dq, J= 6,7, 47,0 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,86 (d, J= 6,7, 24,6 Hz, 3H).

Ejemplo 193

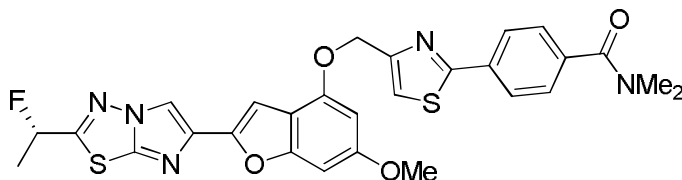
(S)-4-(4-(((2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)morfolina



Una solución de (S)-2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-ol (Ejemplo 192C, 0,050 g, 0,150 mmol) en DMF (2 ml) se agitó en N₂ y después se agregó 4-(4-(bromometil)tiazol-2-il)morfolina (0,047 g, 0,180 mmol), seguido de carbonato de potasio en polvo (0,062 g, 0,450 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con DCM (x2). El extracto orgánico se lavó (salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener una goma de color ámbar claro. La cromatografía ultrarrápida (Isco/ 0-100 % de EtOAc-hexano) produjo (S)-4-(4-(((2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)morfolina (0,055 g, 71,1 %) en forma de una goma incolora, que se liofilizó a partir de MeCN-agua en forma de un sólido de color crema. LC (Método A): 2,271 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₃H₂₃FN₅O₄S₂ [M+H]⁺ m/z 516,118; encontrado 516,121. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,54 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,52 (d, J= 1,96 Hz, 1H), 6,10 (dq, J= 6,26, 46,95 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,64 (t, J= 4,89 Hz, 4H), 3,31 (t, J= 4,89 Hz, 4H), 1,73 (dd, J= 6,26, 24,65 Hz, 3H).

Ejemplo 194

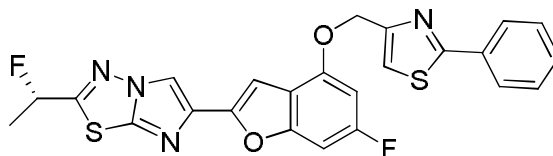
(S)-4-(4-(((2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida



A una matraz secado al fuego se le agregó (S)-2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-ol (Ejemplo 192C, 0,050 g, 0,150 mmol) y 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida (Ejemplo 36B, 0,047 g, 0,180 mmol); después el matraz se purgó con N₂ y se agregó THF seco (3 ml). A la suspensión resultante se le agregó tri-n-butilfosfina (0,097 ml, 0,375 mmol) y después se agregó gota a gota una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,096 g, 0,375 mmol) en THF seco (2 ml) (a través de una bomba de jeringa) durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otros 15 min y la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó (NaHCO₃ acuoso saturado, H₂O, salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener un semisólido de color amarillo. La cromatografía ultrarrápida (Isco/ 0-100 % de EtOAc-DCM) produjo una goma incolora que se trituró con MeCN. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con MeCN y después se secó al vacío para obtener un sólido de color amarillo claro que se liofilizó a partir de MeCN-agua para obtener (S)-4-(4-(((2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida (0,066 g, 76 %) en forma de un sólido color amarillo claro. LC (Método A): 2,345 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₈H₂₆FN₅O₄S₂ [M+H]⁺ m/z 578,133; encontrado 578,133. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,54 (s, 1H), 7,96 (d, J= 8,61 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,48 (d, J= 8,61 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,60 (d, J= 1,96 Hz, 1H), 6,10 (dq, J= 6,65, 46,95 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,94 (a s, 3H), 2,87 (a s, 3H), 1,73 (dd, J= 6,65, 24,65 Hz, 3H).

Ejemplo 195

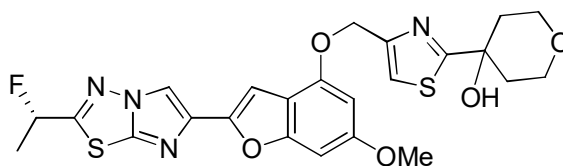
(S)-6-(6-fluoro-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)-2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



Una solución de 2-bromo-1-(6-fluoro-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)etanona (Ejemplo 179E, 0,020 g, 0,045 mmol) y (S)-5-(1-fluoroetil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (Ejemplo 192A, 0,008 g, 0,052 mmol) en propan-2-ol (2 ml) se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de acetato de etilo in diclorometano) para obtener el compuesto del título (0,015 g, 68 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método A): 2,493 min. HRMS (ESI) calc. para C₂₄H₁₆F₂N₄O₂S₂ [M+H]⁺ m/z: 494,0761; encontrado 495,0776. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8,07 (s, 1H), 7,93-8,02 (m, 2H), 7,42-7,51 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,87 - 6,94 (m, 1H), 6,64 (dd, J= 11,35, 1,96 Hz, 1H), 5,65-6,04 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 1,80-1,95 (m, 3H).

Ejemplo 196

(S)-4-(4-(((2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol

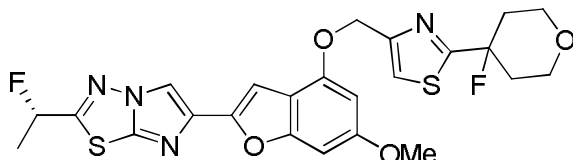


A un matraz secado al fuego se le agregó (S)-2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-ol (Ejemplo 192C, 0,040 g, 0,120 mmol) y 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol (Ejemplo 118B, 0,032 g, 0,150 mmol); después el matraz se purgó con N₂ y se agregó THF seco (2 ml). A la suspensión resultante se le agregó tri-n-butilfosfina (0,078 ml, 0,300 mmol) y después se agregó gota a gota una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,076 g, 0,300 mmol) en THF seco (2 ml) (a través de una bomba de jeringa) durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, en cuyo momento se agregó más tri-n-butilfosfina (0,078 ml, 0,300 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,076 g, 0,300 mmol) y la agitación continuó durante 16 h. La mezcla después se diluyó con EtOAc, se lavó (NaHCO₃ acuoso saturado, H₂O, salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener una goma de color amarillo dorado. La cromatografía ultrarrápida (Isco/ 0-100 % de EtOAc-DCM) produjo el compuesto del título (0,047 g, 73,8 %) en forma de una goma incolora que se liofilizó a partir de MeCN-agua en forma de un sólido de color blanquecino. LC (Método A): 2,236 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₄H₂₄FN₄O₅S₂ [M+H]⁺ m/z 531,117; encontrado 531,120. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,54 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,57 (d, J= 1,96 Hz, 1H), 6,11 (dq, J= 6,65, 46,95 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,67 (m, 4H), 2,05 (ddd, J= 5,48, 11,35, 13,69 Hz, 2H), 1,73 (dd, J= 6,65,

25,04 Hz, 3H), 1,61 (a d, $J = 12,91$ Hz, 3H).

Ejemplo 197

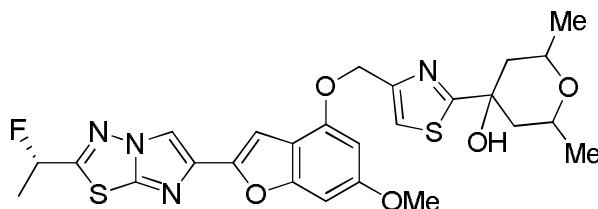
- 5 (S)-2-(1-fluoroetil)-6-(4-((2-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



- 10 A una solución de 4-(bromometil)-2-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol (Ejemplo 119C, 0,016 g, 0,057 mmol) en DMF (1,5 ml), se le agregó (S)-2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-ol (Ejemplo 192C, 0,017 g, 0,052 mmol) y después carbonato de potasio en polvo recién preparado (0,022 g, 0,156 mmol). La mezcla se agitó en un vial sellado a temperatura ambiente durante 2 h y después se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado, la mezcla resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con agua. El residuo húmedo y gomoso se absorbió en DCM y la solución se lavó (NaHCO_3 acuoso saturado), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para obtener una goma de color amarillo. La cromatografía ultrarrápida (Isco/ 0-40 % de EtOAc-DCM) produjo el producto ligeramente impuro en forma de una goma de color amarillo claro. Este material se volvió a purificar mediante HPLC preparativa (Método A) para obtener (S)-2-(1-fluoroetil)-6-(4-((2-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol puro (0,020 g, 72,3 %) en forma de un sólido. LC (Método A): 2,400 min. HRMS (ESI): calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 533,113; encontrado 533,115. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,57 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,61 (d, $J = 1,57$ Hz, 1H), 6,13 (dq, $J = 6,65, 46,56$ Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,67 (dt, $J = 1,57, 10,96$ Hz, 2H), 2,33-2,16 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,73 (dd, $J = 6,65, 24,65$ Hz, 3H).

25 Ejemplo 198

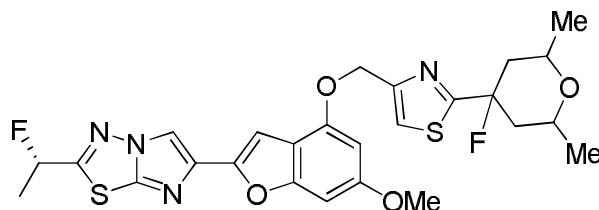
4-(4-(((2-(2-((S)-1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-ol



- 30 A un matraz secado al fuego se le agregó (S)-2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-ol (Ejemplo 192C, 0,630 g, 1,890 mmol) y 4-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-ol (Ejemplo 121B, 0,552 g, 2,268 mmol), después el matraz se purgó con N_2 y se agregó THF seco (20 ml). A la suspensión resultante se le agregó tri-n-butilfosfina (1,227 ml, 4,72 mmol) y después se agregó gota a gota una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,204 g, 4,72 mmol) en THF seco (10 ml) (a través de una bomba de jeringa) durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h más y después se diluyó con EtOAc, se lavó (NaHCO_3 acuoso saturado, H_2O , salmuera), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para obtener un semisólido de color amarillo. La cromatografía ultrarrápida (Isco/ 0-100 % de EtOAc-DCM) produjo el producto en forma de un sólido. Este sólido se trituró con MeCN, la suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con MeCN y después se secó al vacío para obtener 4-(4-(((2-(2-((S)-1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-il)oxi)-metil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-ol (0,823 g, 78 %) en forma de un sólido blanquecino. LC (Método A): 2,324 min. HRMS (ESI): calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 559,149; encontrado 559,151. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,54 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,62 (d, $J = 1,57$ Hz, 1H), 6,11 (dq, $J = 6,65, 46,95$ Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,01 (d, $J = 12,91$ Hz, 2H), 1,74 (dd, $J = 6,65, 25,04$ Hz, 3H), 1,39 (t, $J = 12,91$ Hz, 2H), 1,01 (d, $J = 6,26$ Hz, 6H).

Ejemplo 199

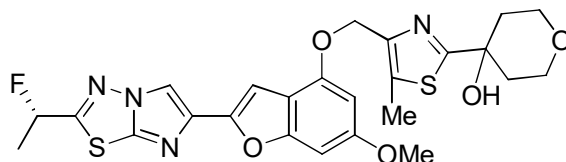
- 50 6-(4-(((2-(4-fluoro-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-((S)-1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol



5 A una suspensión enfriada en hielo de 4-(4-(((2-(2-((S)-1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-ol (Ejemplo 198, 0,021 g, 0,038 mmol) en DCM (3 ml), en atmósfera de N₂, se le agregó DAST (0,012 ml, 0,094 mmol) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 min. Se agregó otra alícuota de DAST (0,007 ml, 0,053 mmol), el baño de enfriamiento se retiró y la solución pálida resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción después se volvió a enfriar a 0 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de NaHCO₃ acuoso saturado (3 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a 0 °C durante 5 min, después el baño de enfriamiento se retiró y se continuó agitando hasta que no se observó más evolución de gas. Después la fase orgánica se separó y se aplicó directamente a una precolumna de gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida (Isco/ 0-100 % de EtOAc-hexano) produjo 6-(4-(((2-(4-fluoro-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metoxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-((S)-1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (0,014 g, 66,4 %) en forma de una goma incolora que se liofilizó de MeCN-agua para obtener un sólido de color blanco. La RMN indicó que era una mezcla de isómeros 3:2. LC (Método A): 2,487 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₆H₂₇F₂N₄O₄S₂ [M+H]⁺ m/z 561,144; encontrado 561,146. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,54 (s, 0,4H), 8,53 (s, 0,6H), 7,94 (s, 0,6H), 7,85 (s, 0,4H), 7,03 (s, 0,4H), 7,02 (s, 0,6H), 6,79 (m, 1H), 6,59 (d, J= 1,57 Hz, 0,6H), 6,57 (d, J= 1,96 Hz, 0,4H), 6,10 (dq, J= 6,65, 46,56 Hz, 1H), 5,30 (s, 1,2H), 5,25 (s, 0,8H), 3,76 (m, 0,8H), 3,75 (s, 1,2H), 3,74 (s, 1,8H), 3,53 (m, 1,2H), 2,38 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,83-1,61 (m, 2H), 1,73 (dd, J= 6,65, 25,04 Hz, 3H), 1,10 (d, J= 6,26 Hz, 2,4H), 1,01 (d, J= 6,26 Hz, 3,6H).

20 Ejemplo 200

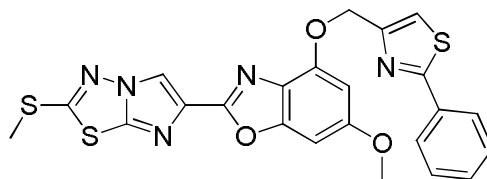
25 (S)-4-(4-(((2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-il)oxi)metil)-5-metiltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol



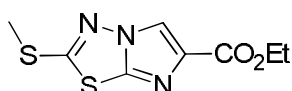
30 A un matraz secado al fuego se le agregó (S)-2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metoxibenzofuran-4-ol (Ejemplo 192C, 0,050 g, 0,150 mmol) y 4-(4-(hidroximetil)-5-metiltiazol-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-ol (Ejemplo 124D, 0,038 g, 0,165 mmol), después el matraz se purgó con N₂ y se agregó THF seco (3 ml). A la suspensión resultante se le agregó tri-n-butilfosfina (0,097 ml, 0,375 mmol) y después se agregó gota a gota una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,096 g, 0,375 mmol) en THF seco (2 ml) (a través de una bomba de jeringa) durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min más y la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó (NaHCO₃ acuoso saturado, H₂O, salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener un sólido ceroso de color amarillo claro. La cromatografía ultrarrápida (Isco/ 0-100 % de EtOAc-DCM) produjo el compuesto del título (0,061 g, 74,7 %) en forma de una goma incolora que se liofilizó a partir de MeCN-agua en forma de un sólido. LC (Método A): 2,256 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₅H₂₆FN₄O₅S₂ [M+H]⁺ m/z 545,133; encontrado 545,132. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,54 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,61 (d, J= 1,96 Hz, 1H), 6,09 (dq, J= 6,65, 46,95 Hz, 1H), 5,99 (a s, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,72 (dd, J= 6,65, 24,65 Hz, 3H), 1,58 (d, J= 11,74 Hz, 3H).

Ejemplo 201

45 6-metoxi-2-(2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzo[d]oxazol

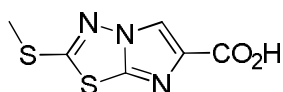


201A. 2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carboxilato de etilo



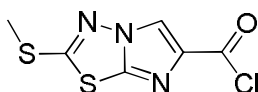
Una mezcla de 2-amino-5-metiltio-1,3,4-tiadiazol (25,0 g, 0,17 mol), 3-bromopiruvato de etilo (23,7 ml, 0,189 mol) y etanol (125 ml) en un recipiente sellable de 350 ml se calentó a 150 °C (temperatura del baño de aceite) durante 20 min. La mezcla enfriada se concentró después a sequedad y el residuo se repartió con acetato de etilo-NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó (salmuera), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se absorbió en un volumen mínimo de diclorometano, la suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con una pequeña cantidad de diclorometano. El residuo sólido se secó al vacío para obtener amino-5-metiltio-1,3,4-tiadiazol recuperado (3,7 g, 15 %). Posteriormente, el filtrado obtenido se evaporó y el residuo se cristalizó de un volumen mínimo de etanol caliente para obtener el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color beis (10,8 g, 26 %). LC (Método B): 1,267 min. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,76 (s, 1H), 4,27 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,28 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

201B. Ácido 2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carboxílico



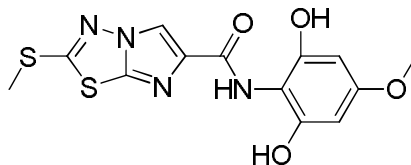
En un vial sellable para microondas, una solución de 2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carboxilato de etilo (1,22 g, 5,0 mmol) en ácido acético glacial (15 ml) se trató con 48 % de HBr (1,42 ml, 12,5 mmol) gota a gota. El vial después se selló y la suspensión resultante se calentó a 150 °C (microondas) durante 1,5 h. La mezcla enfriada se filtró después y la torta de filtro se lavó con un volumen mínimo de ácido acético glacial y después con DCM. Después de secar al vacío, esto produjo la sal de HBr esencialmente pura del compuesto del título (1,37 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. Este material se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método A): 1,313 min. LCMS (APCI): calc. para C₆H₆N₃O₂S₂ [M+H]⁺ m/z 215,99; encontrado 216,00. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,63 (s, 1H), 2,75 (s, 3H).

201C. Cloruro de 2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carbonilo



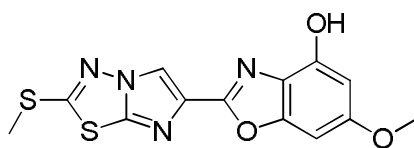
A una suspensión en agitación de ácido 2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carboxílico (15,0 g, 0,070 mol) en DCM (350 ml), se le agregó cloruro de oxalilo (29,5 ml, 0,348 mol) y después DMF (1 gota). Se observó la evolución de gas y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. La suspensión se concentró después a sequedad para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (rendimiento cuantitativo asumido) que se usó tal cual en la siguiente etapa. LC (Método A): 1,686 min; RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,68 (s, 1 H) 2,78 (s, 3H).

201D. N-(2,6-dihidroxi-4-metoxifenil)-2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carboxamida



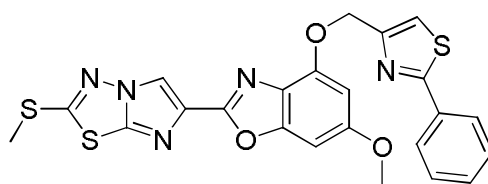
A una suspensión enfriada en hielo de cloruro de 2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carbonilo (0,378 g, 1,62 mmol) y 2-amino-5-metoxibencen-1,3-diol (0,251 g, 1,62 mmol) en DMF (10 ml), se le agregó trietilamina (1,13 ml, 8,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min, después el baño de enfriamiento se retiró y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se evaporó a sequedad y el residuo se repartió con DCM-salmuera-agua (2:1:1). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con MeOH y el producto se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color beis (0,100 g, 0,284 mmol, 17,5 %). LC (Método E): 1,828 min. HRMS (ESI): calc. para C₁₃H₁₃N₄O₄S₂ [M+H]⁺ m/z 353,0378, encontrado 353,0603. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 10,26 (m, 2H), 9,26 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 6,01 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

201E. 6-metoxi-2-(2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzo[d]oxazol-4-ol



Un recipiente para microondas se cargó con N-(2,6-dihidroxi-4-metoxifenil)-2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carboxamida (0,086 g, 0,244 mmol), TFA (1 ml) y ácido acético (1 ml). Después el recipiente se selló y se calentó en un microondas a 200 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 16 h y el sólido cristalino de color pardo resultante se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (0,044 g, 0,098 mmol, 40 %). LC (Método E): 1,961 min. HRMS (ESI): calc. para C₁₃H₁₁N₄O₃S₂ [M+H]⁺ m/z 335,0273, encontrado 335,0505. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,85 (s, 1H), 6,79 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

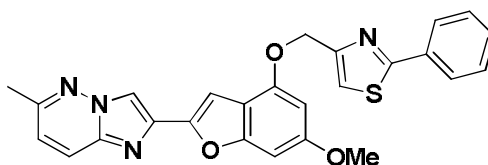
Ejemplo 201. 6-metoxi-2-(2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzo[d]oxazol



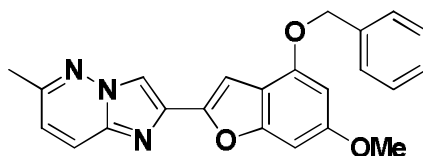
Una suspensión de 6-metoxi-2-(2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzo[d]oxazol-4-ol (0,080 g, 0,239 mmol) y 2-(bromometil)-4-feniltiazol (0,122 g, 0,479 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se mantuvo al vacío (1 kPa (10 mbar)) durante 5 min, después el matraz se purgó con nitrógeno y se agregó carbonato de potasio anhidro en polvo recién obtenido (0,105 g, 0,756 mmol) de una sola vez. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después la reacción se inactivó con HCl 1 N (2 ml) y finalmente se repartió entre diclorometano (150 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trituró con acetonitrilo y el producto deseado se filtró y se secó al vacío para obtener 6-metoxi-2-(2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzo[d]oxazol (0,068 g, 0,134 mmol, 56,0 %) en forma de un sólido de color blanco. LC (Método F): 2,653 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₃H₁₈N₅O₃S₃ [M+H]⁺ m/z 508,0572, encontrado 508,0607. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8,88 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,51–7,46 (m, 3H), 6,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,77 (s, 3H).

Ejemplo 203

4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-2-feniltiazol



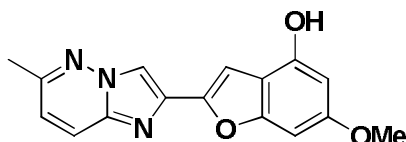
203A. 2-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina



Una mezcla de 6-metilpiridazin-3-amina (1,52 g, 13,93 mmol), 1-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-2-bromoetana (Ejemplo 1E, 5,00 g, 13,33 mmol) y 2-propanol (110 ml) en un matraz de presión de 150 ml se calentó a 65 °C. La mezcla era prácticamente homogénea después de calentarse durante 30 min y se volvió a precipitar después de 40 min. La mezcla se calentó durante un total de 48 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con diclorometano (600 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación produjo un sólido de color naranja parduzco que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (4 x 9 cm, elución con diclorometano - acetato de etilo 0 - 5 %) para obtener el material del título (3,64 g) en forma de un sólido de color naranja parduzco. El sólido se hirvió con acetato de etilo (30 ml, parcialmente soluble) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 h. Los cristales se recolectaron mediante filtración y se secaron al

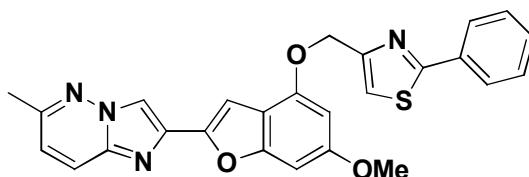
vacío durante la noche para obtener el material del título (3,440 g, 67 %) en forma de agujas de color amarillo parduzco claro. LC (Método A): 2,279 min. HRMS (ESI) calc. para $C_{23}H_{20}N_3O_3$ $[M + H]^+$ m/z 386,1505, encontrado 386,1532. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 2,59 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 5,21 (s, 2 H), 6,43 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H), 6,75 (a d, 1 H), 6,94 (d, $J=9,39$ Hz, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 2 H), 7,38 - 7,45 (m, 2 H), 7,50 (d amplio, $J=7,43$ Hz, 2 H), 7,82 (d, $J=9,39$ Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H).

203B. 6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-ol



Una solución de 2-(4-(benciloxi)-6-metoxibenzofuran-2-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina (Ejemplo 39A, 1,00 g, 2,59 mmol) en una mezcla de diclorometano (420 ml) y metanol (150 ml) en un matraz de 1 l se hidrógeno en 10 % de paladio sobre carbón (0,30 g, es decir, 30 mg de Pd) y en 101,325 kPa (1 atm) de hidrógeno durante 6 h. La mezcla de reacción se mantuvo al vacío durante 2 min y después se purgó con nitrógeno. El catalizador se filtró y se lavó con diclorometano-metanol caliente (8:2, 100 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo de color amarillo se hirvió con 1,2-dicloroetano (30 ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 h. El sólido se filtró (contiene metanol según RMN) y se secó al vacío a 120 °C durante 12 h para obtener el material del título (0,760 g, 99 % de rendimiento) de un sólido de color amarillo. LC (Método A): 1,844 min. RMN 1H ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ ppm: 2,54 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 6,28 (d, $J=1,96$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J=1,96$, 1,17 Hz, 1H), 7,20 (d, $J=9,39$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J=0,78$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J=9,78$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 10,10 (a s, 1H).

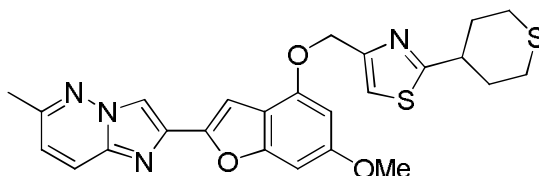
Ejemplo 203. 4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-2-feniltiazol



En un matraz de fondo redondo, de 100 ml, se purgó una suspensión de 6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-ol (0,190 g, 0,643 mmol) y 4-(bromometil)-2-feniltiazol (0,180 g, 0,708 mmol) en DMF (5 ml) al vacío y en N_2 durante 10 min. La reacción se trató con carbonato de potasio (0,24 g, 1,737 mmol) y se agitó a 22 °C durante 18 horas, después se diluyó con DCM y se lavó con agua (1x) y salmuera (1x). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (2,5 x 10 cm, 0 % a 50 % de EtOAc en CH_2Cl_2) para obtener el material del título puro (0,176 g). LC (Método A): 2,414 min. HRMS (ESI) calc. para $C_{26}H_{21}N_4O_3S$ $[M + H]^+$ m/z 469,1334, encontrado 469,1379. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 2,57 (s, 3H), 3,84 (s, 3 H), 5,39 (s, 2 H), 6,46 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H), 6,74 (d a, 1 H), 6,91 (d, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,39 - 7,46 (m, 3 H), 7,80 (d, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,90 - 8,0 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H).

Ejemplo 204

4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-2-(tetrahydro-2H-tioplan-4-il)tiazol

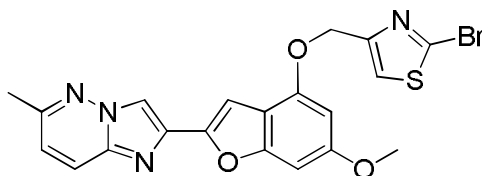


Una mezcla de 6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 203B, 0,340 g, 1,15 mmol) y (2-(tetrahydro-2H-tioplan-4-il)tiazol-4-il)metanol (0,266 g, 1,24 mmol) en un matraz de fondo redondo, de 100 ml equipado con un embudo adicional se mantuvo al vacío durante 5 min. El matraz después se purgó con nitrógeno y se cargó con tetrahidrofurano seco (30 ml), seguido de tributilfosfina (0,74 ml, 3,0 mmol), añadida en una porción. La mezcla heterogénea se trató a 22 °C con una solución de 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (0,43 g, 1,70 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), añadido gota a gota durante 1 h (durante algunos períodos breves, se sometió a ultrasonido). La mezcla de reacción era homogénea al final de la adición y se agitó durante 2 h más. La mezcla de

reacción se repartió entre diclorometano (250 ml) y bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para obtener un residuo vítreo. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (elución de 0 - 30 % de acetato de etilo-diclorometano) para obtener 0,420 g (74 % de rendimiento) del material del título en forma de un sólido de color amarillo claro. LC (Método A): 2,561 min. HRMS (ESI): calc. para $C_{25}H_{25}N_4O_3S_2$ $[M + H]^+$ m/z 493,1368, encontrado 493,1388. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,53 (s, 1H), 8,01 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,18 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 6,88 (a d, 1H), 6,63 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,10-3,18 (m, 1H), 2,75-2,85 (m, 2H), 2,65-2,72 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,28-2,43 (m, 2H), 1,70-1,90 (m, 2H).

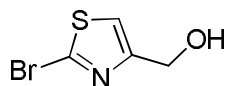
10 Ejemplo 205

2-bromo-4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol



15

205A. (2-bromotiazol-4-il)metanol

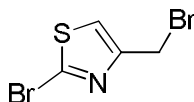


20 A una solución de 2-bromotiazol-4-carboxilato de metilo (1,00 g, 4,50 mmol) en etanol (15 ml) a 0 °C, se le agregó $NaBH_4$ (1,022 g, 27,0 mmol). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después a 90 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción enfriada se trató con ácido acético (5 ml) y después la mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de acetato de etilo en diclorometano) para obtener el material del título (0,571 g, 65 %) en forma de un aceite incoloro. LC (Método A): 1,101 min. LRMS (APCI): calc. para C_4H_5BrNOS $[M+H]^+$ m/z: 193,93; encontrado 193,90. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,18 (d, $J=0,78$ Hz, 1H), 4,76 (d, $J=1,00$ Hz, 2H), 2,28 - 2,71 (m, 1H).

25

205B. 2-bromo-4-(bromometil)tiazol

30

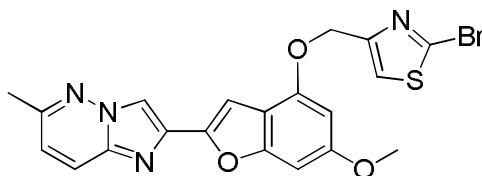


Una solución de (2-bromotiazol-4-il)metanol (0,571 g, 2,94 mmol) en diclorometano (8 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con PBr_3 (0,128 ml, 1,359 mmol) gota a gota durante 2 min. Después de 5 min, el baño de hielo se retiró y la solución se agitó a 22 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de diclorometano en hexanos) para obtener 0,550 g (72 %) del material del título en forma de un aceite incoloro. LC (Método B): 1,813 min. LRMS (APCI): calc. para $C_4H_4Br_2NS$ $[M+H]^+$ m/z: 255,84; encontrado: 255,80. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,27 (s, 1H, debajo de $CHCl_3$), 4,54 (s, 2H).

35

40

Ejemplo 205. 2-bromo-4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol



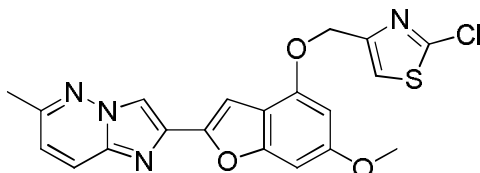
45

Una mezcla de 6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 203B, 0,208 g, 0,704 mmol) y 2-bromo-4-(bromometil)tiazol (0,181 g, 0,704 mmol) en DMF (5 ml) se mantuvo al vacío durante 5 min, después el matraz se purgó con nitrógeno y se agregó, de una sola vez, carbonato de potasio anhidro en polvo (0,291 g, 2,10 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, después se inactivó con ácido clorhídrico 1 N (1 ml) y finalmente se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase

50

orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de acetato de etilo en diclorometano) para obtener 0,220 g (66 %) del material del título en forma de un sólido. LC (Método A): 2,267 min. HRMS (ESI) calc. para $C_{20}H_{16}BrN_4O_3S$ $[M+H]^+$ m/z: 471,0126; encontrado 471,0121. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,18 (s, 1 H), 7,82 (d, $J=9,39$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,93 (d, $J=9,00$ Hz, 1H), 6,74-6,79 (m, 1H), 6,40 (d, $J=1,96$ Hz, 1H), 5,27-5,34 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

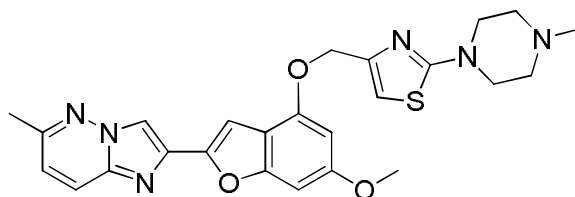
Ejemplo 206. 2-cloro-4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol



El compuesto del título se preparó usando 2-cloro-4-(bromometil)tiazol, de acuerdo con el método descrito anteriormente en el ejemplo 205. LC (Método A): 2,314 min. HRMS (ESI) calc. para $C_{20}H_{16}ClN_4O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 427,0632; encontrado 427,0611. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,19 (s, 1H), 7,82 (d, $J=9,39$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,94 (d, $J=9,39$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

Ejemplo 207

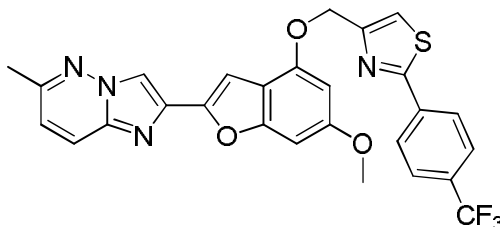
4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol



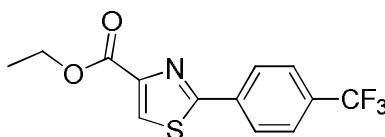
En un tubo sellado, 2-bromo-4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol (Ejemplo 205, 0,025 g, 0,053 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se trató con 1-metilpiperazina (8,85 μ l, 0,080 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se inactivó con ácido clorhídrico 1 N (0,5 ml) y después se repartió entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (ISCO, gradiente de elución de acetato de etilo en diclorometano) y el material obtenido se trituró con acetato de etilo para obtener (después de la filtración y de secar al vacío) 0,016 g (60 %) del compuesto del título en forma de un sólido. LC (Método A): 1,955 min. HRMS (ESI) calc. para $C_{25}H_{27}N_6O_3S$ $[M+H]^+$ m/z: 491,1865; encontrado 491,1876. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,19 (s, 1H), 7,82 (d, $J=9,39$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,94 (d, $J=9,39$ Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,54 (t, $J=1,00$ Hz, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,54 (t, $J=4,89$ Hz, 4H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo 208

4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi) metil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol

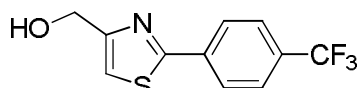


208A. 2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-carboxilato de etilo



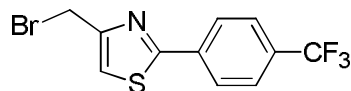
Una solución de 4-(trifluorometil)benzotioamida (3,00 g, 14,62 mmol) en THF (45 ml) se trató a 22 °C con una solución de 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (2,202 ml, 17,54 mmol) en THF (5 ml), añadido gota a gota durante 5 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla enfriada se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 80 g (30 a 100 % de DCM-hexanos) para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (2,52 g, 57 %). LCMS (APCI): calc. para C₁₃H₁₁F₃NO₂S [M+H]⁺ m/z 302,05, encontrado 302,0. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8,23 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,47 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

208B. (2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-il)metanol



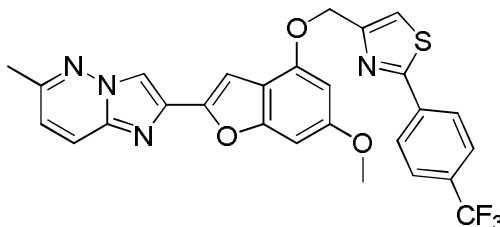
Una solución de 2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-carboxilato de etilo (2,00 g, 6,64 mmol) en dietiléter seco (120 ml) se enfrió a -78 °C en atmósfera de nitrógeno, después se trató con LiAlH₄ sólido (0,756 g, 19,9 mmol) por porciones durante 5 min. Después de 3 h a -78 °C, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de acetato de etilo (10 ml) durante 5 min. Después de 10 min, se agregó agua (1 ml) gota a gota durante 10 min, después una solución acuosa al 15 % de NaOH (1 ml) y finalmente, se agregó más agua (2,1 ml). Después se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 30 min para obtener una suspensión de color blanco. La suspensión se filtró y después la torta de filtro se lavó con éter (200 ml). El filtrado combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (1,46 g, 85 %). LCMS (APCI): calc. para C₁₁H₉F₃NOS [M+H]⁺ m/z 260,028, encontrado 260,0. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 4,87 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,31 (t, J = 5,5 Hz, 1H).

208C. 4-(bromometil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol



A una solución en agitación de (2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-il)metanol (0,500 g, 1,93 mmol) en DCM seco (20 ml), en atmósfera de nitrógeno, se le agregó tribromuro de fósforo (0,37 ml, 3,86 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de que se completó, la mezcla se concentró y el concentrado se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y DCM. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 40 g (20 a 100 % de DCM-hexanos) para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,196 g, 32 %). LCMS (APCI): calc. para C₁₁H₇BrF₃NS [M+H]⁺ m/z 321,94, encontrado 321,9. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8,05-8,11 (m, 2H), 7,68-7,75 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 4,65 (s, 2H).

Ejemplo 208. 4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol

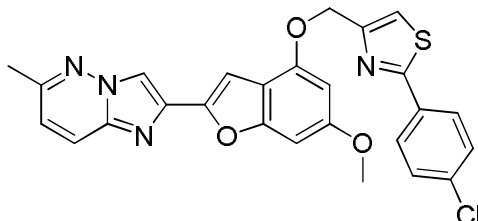


Una mezcla de 4-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-6-ol (Ejemplo 203B, 0,060 g, 0,20 mmol) y 4-(bromometil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol (0,072 g, 0,22 mmol) en DMF (8 ml) se trató con K₂CO₃ (0,076 g, 0,55 mmol) y la mezcla homogénea resultante se agitó a 23 °C durante 1 h para obtener una suspensión. Después de 3 h más, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El polvo blanquecino resultante se suspendió en acetonitrilo, se sometió a ultrasonido, se filtró y se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,090 g, 83 %). LC (Método F): 2,453 min. LCMS (APCI): calc. para C₂₇H₂₀F₃N₄O₃S [M+H]⁺ m/z 537,11, encontrado 537,1.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8,20 (s, 1H), 8,07 - 8,13 (m, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,70 - 7,75 (m, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,95 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,39 - 5,45 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

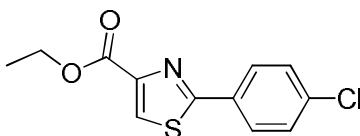
5 Ejemplo 209

2-(4-clorofenil)-4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol



10

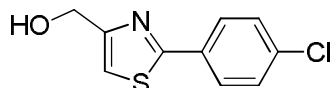
209A. 2-(4-clorofenil)tiazol-4-carboxilato de etilo



15 El compuesto se preparó de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 208A. El material crudo se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 120 g (30 a 100 % de DCM-hexanos) para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (3,18 g, 51 %). LCMS (APCI): calc. para C₁₂H₁₁ClNO₂S [M+H]⁺ m/z 268,01, encontrado 268,0. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8,17 (s, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,8, 4,8 Hz, 2H), 7,44 (dd, *J* = 9,2, 4,8 Hz, 2H), 4,46 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,44 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

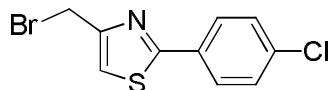
20

209B. (2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)metanol



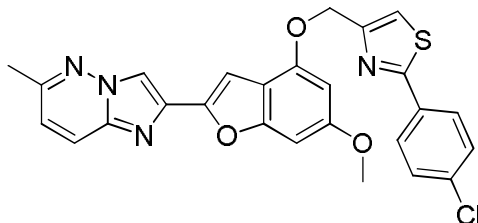
25 El compuesto se preparó de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 208B. El producto deseado se aisló en forma de un sólido de color amarillo (2,51 g, 93 %). LCMS (APCI): calc. para C₁₀H₉ClNOS [M+H]⁺ m/z 226,00, encontrado 226,0. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,87 - 7,91 (m, 2H), 7,39 - 7,45 (m, 2H), 7,21 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,84 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,31 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H).

30 209C. 4-(bromometil)-2-(4-clorofenil)tiazol



35 El compuesto se preparó de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 208C. El producto deseado se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,320 g, 83 %). LCMS (APCI): calc. para C₁₀H₈BrClNOS [M+H]⁺ m/z 287,92, encontrado 287,9. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 4,63 (s, 2H).

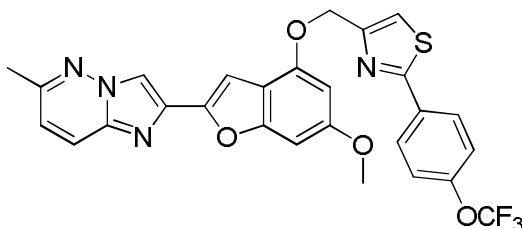
40 Ejemplo 209. 2-(4-clorofenil)-4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol



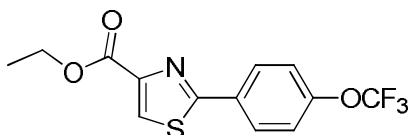
El compuesto se preparó de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 208. El material crudo se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 12 g (20 a 100 % de EtOAc-DCM) y el polvo amarillo obtenido se suspendió en acetonitrilo, se sometió a ultrasonido, se filtró y se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,087 g, 85 %). LC (Método A): 2,569 min. LCMS (APCI): calc. para $C_{26}H_{20}ClN_4O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 503,09, encontrado 503,1. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8,20 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,95 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 2,0, 0,8$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

Ejemplo 210

4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)tiazol

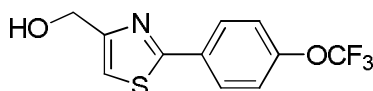


15 210A. 2-(4-(trifluorometoxi)fenil)tiazol-4-carboxilato de etilo



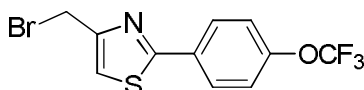
20 El compuesto se preparó de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 208A. El residuo se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 80 g (30 a 100 % de DCM-hexanos) para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (3,75 g, 87 %). LCMS (APCI): calc. para $C_{13}H_{11}F_3NO_3S$ $[M+H]^+$ m/z 318,03, encontrado 318,0. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8,18 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 9,0$, 2H), 4,46 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,44 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

25 210B. (2-(4-(trifluorometoxi)fenil)tiazol-4-il)metanol



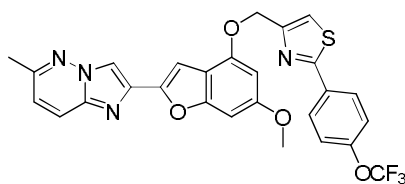
30 El compuesto se preparó de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 208B. El producto deseado se aisló en forma de un sólido de color blanco (2,63 g, 82 %). LCMS (APCI): calc. para $C_{11}H_9F_3NO_2S$ $[M+H]^+$ m/z 276,02, encontrado 276,0. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: (d, $J = 8,1$, 2H), 7,29 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 4,84 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,47 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H).

210C. 4-(bromometil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)tiazol



40 El compuesto se preparó de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 208C. El residuo se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 40 g (50 a 100 % de DCM-hexanos) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,078 g, 22 %). LCMS (APCI): calc. para $C_{11}H_8BrF_3NOS$ $[M+H]^+$ m/z 337,94, encontrado 338,0. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8,00 (d, $J = 9,0$, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 9,0$, 2H), 4,64 (s, 2H).

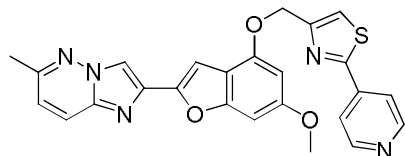
45 Ejemplo 210. 4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)tiazol



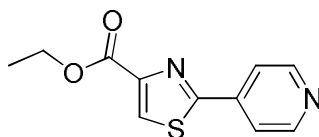
El compuesto se preparó de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 208. El residuo se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 12 g (10 a 80 % de EtOAc-DCM) y el polvo de color amarillo obtenido se suspendió en acetonitrilo, se sometió a ultrasonido y se filtró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,079 g, 71 %). LC (Método A): 2,544 min. LCMS (APCI): calc. para $C_{27}H_{20}F_3N_4O_4S$ $[M+H]^+$ m/z 553,11, encontrado 553,1. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8,20 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,49 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

Ejemplo 211

4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-2-(piridin-4-il)tiazol

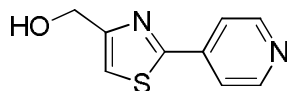


211A. 2-(piridin-4-il)tiazol-4-carboxilato de etilo



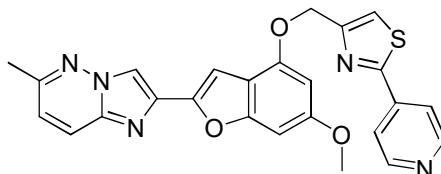
El compuesto se preparó de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 208A. El residuo se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 120 g (30 a 80 % de EtOAc-hexanos) para obtener el producto deseado en forma de un aceite de color rojo oscuro (2,18 g, 43 %). LCMS (APCI): calc. para $C_{11}H_{11}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 235,05, encontrado 235,1. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8,71 - 8,78 (m, 2H), 8,28 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,85 - 7,91 (m, 2H), 4,43 - 4,51 (m, 2H), 1,41 - 1,48 (m, 3H).

211B. (2-(piridin-4-il)tiazol-4-il)metanol



Una solución de 2-(piridin-4-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (2,18 g, 9,31 mmol) en EtOH (70 ml) en un matraz de 250 ml en atmósfera de nitrógeno se enfrió a 0 °C y se trató con $NaBH_4$ (2,11 g, 55,8 mmol), añadido en porciones pequeñas durante 10 min. Después de 10 min a 0 °C, el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla enfriada se inactivó después con NH_4Cl acuoso saturado (15 ml) y se agitó durante 20 min más antes de extraerse con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para obtener un sólido de color tostado que se trituro en Et_2O para obtener el producto en forma de un polvo de color blanco (1,20 g, 67 %). LCMS (APCI): calc. para $C_9H_9N_2OS$ $[M+H]^+$ m/z 193,04, encontrado 193,1. RMN 1H ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ ppm: 8,69 (d, $J = 4,4$, 2H), 7,85 (d, $J = 4,4$, 2H), 7,66 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 5,47 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,66 (dd, $J = 5,7$, 1,1 Hz, 2H).

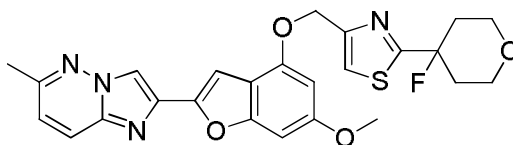
Ejemplo 211. 4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)-2-(piridin-4-il)tiazol



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general descrito en el ejemplo 36. El producto en bruto se purificó en ISCO usando una columna REDISEP® de 12 g (0 a 15 % de MeOH-DCM) y el polvo de color amarillo obtenido se suspendió en CH₃CN, se sometió a ultrasonido, se filtró y se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,079 g, 71 %). LC (Método A): 2,392 min. LCMS (APCI): calc. para C₂₅H₂₀N₅O₃S [M+H]⁺ m/z 470,12, encontrado 470,2. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8,70-8,79 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,81-7,87 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,95 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,48 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

10 Ejemplo 212

2-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol



15 A una solución de 6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-ol (Ejemplo 203B, 0,0285 g, 0,096 mmol) y 4-(bromometil)-2-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol (Ejemplo 119C, 0,027 g, 0,096 mmol) en DMF (2 ml), en nitrógeno, se le agregó carbonato de potasio (0,0306 g, 0,222 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Isco, cartucho de 12 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en diclorometano (de 0 a 100 %). El producto obtenido de la cromatografía en columna se trituró en etanol y el sólido se recolectó mediante filtración y se secó al vacío para obtener el compuesto del título puro (0,034 g, 71 %). LC (Método A): 2,306 min. HRMS (ESI): calc. para C₂₅H₂₄FN₄O₄S [M+H]⁺ m/z 495,1502, encontrado 495,1797. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 2,03-2,15 (m, 2H), 2,18-2,40 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 3,65-3,76 (m, 2H), 3,81-3,89 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 6,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,89-6,91 (m, 1H), 7,19 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H).

Ejemplos 213 a 242

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

Ej.	Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	LCMS [M+H] ⁺ m/z	RMN
213		C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₄ S	477,1591	2,179 / A	477,1643	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 1,86 - 2,0 (m, 2 H), 2,04 - 2,14 (m, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 3,28 (tt, J=11,7, 3,91 Hz, 1 H), 3,57 (tt, J=11,7, 2,0 Hz, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 4,05 - 4,15 (m, 2 H), 5,32 (d, J=1,17 Hz, 2 H), 6,45 (d, J=1,96 Hz, 1 H), 6,76 (dd, J=1,96, 0,78 Hz, 1 H), 6,94 (d, J=9,39 Hz, 1 H), 7,29 (a. s, 1 H), 7,33 (d, J=0,78 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=9,39 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H).
214		C ₂₇ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	499,1435	2,402 / A	499,1487	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ ppm: 2,57 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 5,36 (s, 2 H), 6,46 (d, J=1,92 Hz, 1 H), 6,74 (a. d, 1 H), 6,91 (d, J=9,3 Hz, 1 H), 6,95 (a. d, J=8,9 Hz, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,80 (d, J=9,3 Hz, 1 H), 7,89 (a. d, J=8,9 Hz, 2 H), 8,17 (s, 1 H).
215		C ₂₄ H ₂₃ N ₅ O ₄ S	478,1544	2,446 / A	478,1565	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2,57 (s, 3 H), 3,45 - 3,49 (m, 4 H), 3,80 - 3,83 (m, 4 H), 3,83 (s, 3 H), 5,10 (s, 2 H), 6,42 (d, J=1,6 Hz, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 6,72 (a. d, 1 H), 6,91 (d, J=9,46 Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,80 (d, J=9,46 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H).
216		C ₂₈ H ₂₇ N ₅ O ₄ S	506,1857	2,479 / A	506,1874	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,19 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 6,94 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 6,75 (a. d, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 6,44 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,71 - 3,83 (m, 4 H), 2,76 (dd, J = 12,7, 11,2 Hz, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 1,27 (d, J = 6,2 Hz, 6 H)

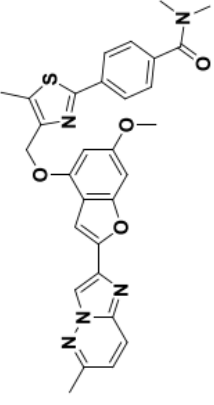
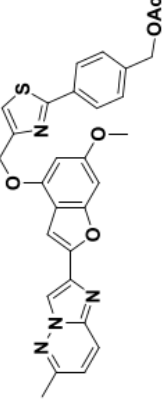
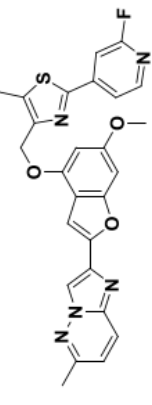
(continuación)

Ej.	Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	LCMS [M+H] ⁺ m/z	RMN
217		C ₂₄ H ₂₃ FN ₅ O ₃ S ₂	494,1315	2,487 / A	494,1451	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,18 (s, 1H), 8,06 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,09 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,73 (a. d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,89 - 3,97 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 2,75 - 2,80 (m, 4H), 2,64 (s, 3H).
218		C ₂₈ H ₂₈ N ₅ O ₄ S	492,17	2,386 / A	492,1727	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,18 (s, 1H), 7,99 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,05 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,74 (a. d, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,49 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,78 - 3,96 (m, 8H), 3,86 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,10 - 2,15 (m, 2H).
219		C ₂₇ H ₂₀ N ₄ O ₅ S	513,1227	2,574 / A	513,1281	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,54 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,46 - 7,55 (m, 2H), 7,31 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (a. d, 1H), 6,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).
220		C ₂₅ H ₂₂ F ₂ N ₅ O ₄ S	546,1417	2,521 / A	546,1435	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,18 (s, 1H), 7,82 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,93 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,80 - 3,85 (m, 4H), 3,49 - 3,56 (m, 4H), 2,59 (s, 3H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	LCMS [M+H] ⁺ m/z	RMN
221		C ₂₈ H ₂₂ N ₄ O ₅ S	527,1384	2,513 / A	527,0872	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,20 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,73 - 7,77 (m, 1H), 7,47 (a. t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,15 - 7,22 (m, 1H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,77 (a. d, 1H), 6,48 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).
222		C ₂₈ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	485,1278	2,441 / A	485,1284	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,78 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,35 - 7,41 (m, 2H), 7,26 - 7,35 (m, 2H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,84 - 6,93 (m, 2H), 6,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).
223		C ₂₈ H ₂₅ N ₅ O ₄ S	540,17	2,527 / A	540,1686	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,20 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,94 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,77 (a. d, 1H), 6,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,14 (a. s., 3H), 3,02 (a. s., 3H), 2,60 (s, 3H).
224		C ₂₇ H ₁₉ N ₅ O ₃ S	494,1281	2,556 / A	494,1298	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,20 (s, 1H), 8,07 - 8,13 (m, 2H), 7,83 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,73 - 7,79 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,36 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,78 (a. d, 1H), 6,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

(continuación)

Ej.	Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	LCMS [M+H] ⁺ m/z	RMN
225		C ₃₀ H ₂₇ N ₅ O ₄ S	554,1857	2. / A	554,1865	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,18 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,76 (a. s, 1H), 6,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,14 (a. s., 3H), 3,02 (a. s., 3H), 2,59 (s, 6H).
226		C ₂₈ H ₂₄ N ₄ O ₅ S	541,154	2,585 / A	541,1537	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,20 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,94 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,77 (a. d, 1H), 6,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).
227		C ₂₈ H ₂₀ FN ₅ O ₃ S	502,1344	2,299 / A	502,1344	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,29 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,45 (a. s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,77 (a. s, 1H), 6,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

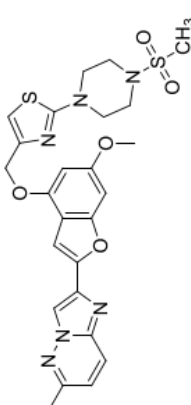
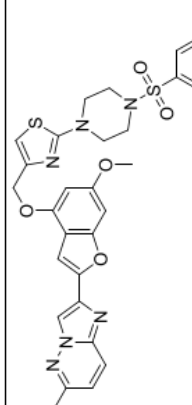
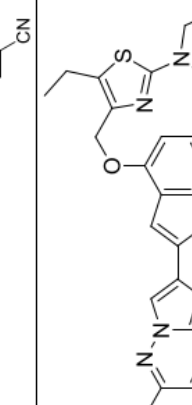
(continuación)

Ej.	Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	LCMS [M+H] ⁺ m/z	RMN
228		C ₂₅ H ₁₈ FN ₅ O ₃ S	488,1187	2,249 / A	488,1189	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,81 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,40 (ddd, J = 8,6, 7,4, 2,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (a. s, 1H), 7,05 (dd, J = 8,6, 3,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,78 (a. d, 1H), 6,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H)
229		C ₃₀ H ₂₈ N ₄ O ₅ S	555,1697	2,573 / A	555,1717	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,18 (s, 1H), 7,94 (a. s, 1H), 7,82 - 7,90 (m, 1H), 7,82 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,38 - 7,47 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,93 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,76 (a. d, 1H), 6,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).
230		C ₂₈ H ₂₄ N ₄ O ₄ S	513,1591	2,472 / A	513,1593	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,55 (s, 1H), 8,00 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (a. d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,37 - 7,49 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,17 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,89 (a. s, 1H), 6,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,34 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,57 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).
231		C ₂₈ H ₂₁ N ₅ O ₃ S	484,1438	2,111 / A	484,1446	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,43 (a. s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

(continuación)

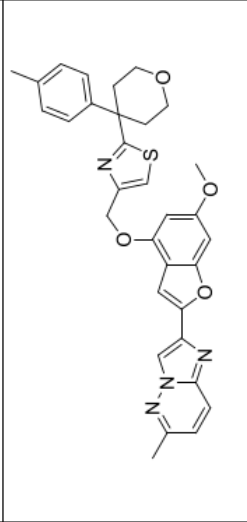
Ej.	Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	LCMS [M+H] ⁺ m/z	RMN
232		C ₂₅ H ₁₉ N ₅ O ₃ S	470,1281	2,127 / A	470,1285	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,68 - 8,80 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,82 - 7,89 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,95 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,78 (a.d, 1H), 6,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).
233		C ₂₅ H ₁₈ ClN ₅ O ₃ S	504,0892	2,355 / A	504,0892	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,97 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,95 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,78 (a. d, 1H), 6,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).
234		C ₂₇ H ₂₂ N ₄ O ₅ S ₂	547,1104	2,250 / A	547,1126	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,17 - 8,21 (m, 3H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,52 (a. s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,95 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,78 (a. d, 1H), 6,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).
235		C ₂₅ H ₂₃ F ₂ N ₅ O ₃ S	512,149	2,339 / A	512,2	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) δ ppm: 8,19 (s, 1H), 7,82 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,94 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,65 - 3,73 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,04 - 2,19 (m, 4H).

(continuación)

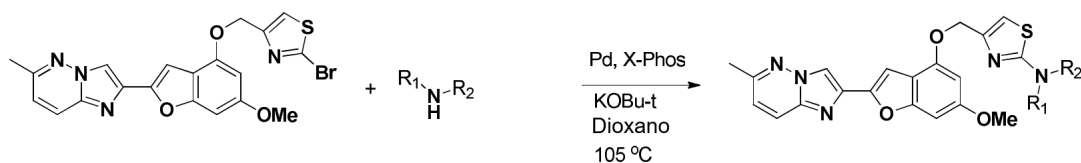
Ej.	Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	LCMS [M+H] ⁺ m/z	RMN
236		C ₂₅ H ₂₈ N ₆ O ₅ S ₂	555,1484	2,205 / C	555,1492	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) δ ppm: 8,54 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,51 - 3,59 (m, 4H), 3,22 - 3,29 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).
237		C ₃₁ H ₂₇ N ₇ O ₅ S ₂	642,1593	2,344 / C	642,1605	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) δ ppm: 8,17 (s, 1H), 7,85 - 7,94 (m, 5H), 7,65 (a. s., 1H), 7,18 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,42 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,84 - 3,88 (m, 3H), 3,64 - 3,70 (m, 4H), 3,20 - 3,25 (m, 4H), 2,67 (s, 3H).
238		C ₂₈ H ₂₇ N ₅ O ₄ S	506,1862	2,214 / C	506,1864	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) δ ppm: 8,17 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,79 - 3,85 (m, 4H), 3,42 - 3,48 (m, 4H), 2,79 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,23 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

(continuación)						
Ej.	Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	LCMS [M+H] ⁺ m/z	RMN
239		C ₂₈ H ₂₄ F ₂ N ₄ O ₃ S	511,1615	2,509/ F	511,1652	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 8,54 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,26 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,19 – 1,92 (m, 6H), 1,77 (m, 2H).
240		C ₃₁ H ₂₇ ClN ₄ O ₃ S	587,1520	2,009/ F	587,1564	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 8,53 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 3H), 7,30 (dt, J = 2,0, 7,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,35 (m, 2H).
241		C ₃₀ H ₂₅ ClN ₄ O ₃ S	573,1363	2,564/ F	573,1397	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 8,54 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,41 (s, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,19 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,97 – 3,88 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,54 (s, 3H).

(continuación)

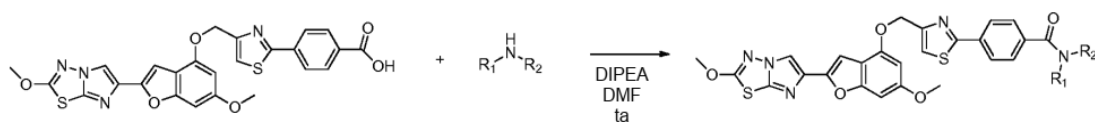
Ej.	Estructura	Fórmula	Calc. [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (Min)/Método	LCMS [M+H] ⁺ m/z	RMN
242		C ₃₂ H ₃₀ N ₄ O ₄ S	567,2066	2,622/ F	567,2117	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 8,54 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,27 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 – 3,68 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

Los Ejemplos 243 a 286 se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento:



- 5 2-bromo-4-(((6-metoxi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol (Ejemplo 205, 15 mg, 0,031 mmol) en dioxano (0,6 ml) se agregó en un tubo Wheaton (16 x 100 mm) que contiene una amina (0,108 mmol) y una barra agitadora. Después, a la solución se le agregó butóxido de potasio (8,1 mg, 72 μ mol) y aducto de metil-t-butiléter de paladio-cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio (II) (2,1 mg, 2,9 μ mol). Todos los tubos se taparon y se calentaron a 105 °C en un bloque de calentamiento
- 10 durante la noche. Todas las muestras se secaron mediante un flujo de nitrógeno, se disolvieron en DMF (1,0 ml), se filtraron con un filtro Whatman 0,45 μ m PVDF y se purificaron mediante HPLC preparativa.

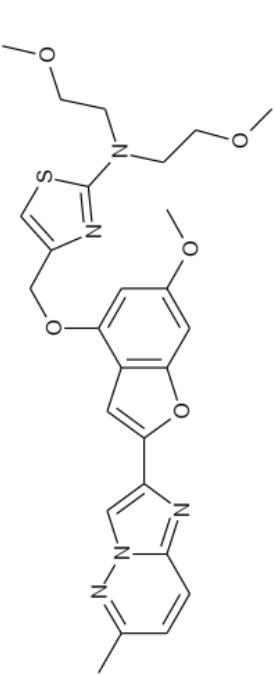
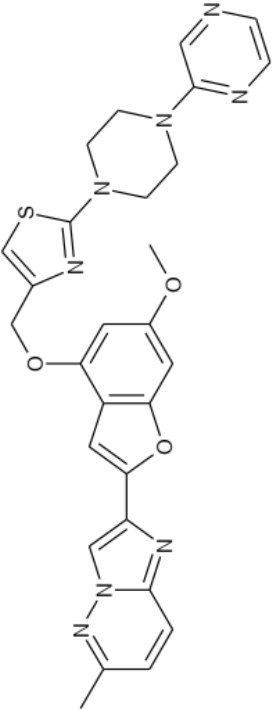
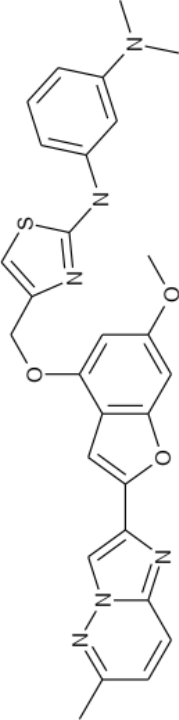
Los Ejemplos 287 a 317 se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento:



- 15 Se agregó HATU (9,71 mg, 26 μ mol) y DIPEA (14 μ l, 79 μ mol) a una solución de ácido 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)benzoico (Ejemplo 39D, 10,5 mg, 20 μ mol) en DMF (0,6 ml) en un tubo Wheaton (16 x 100 mm). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se agregó la solución de la amina (200 μ mol) en DMF y el tubo se tapó y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante HPLC preparativa.

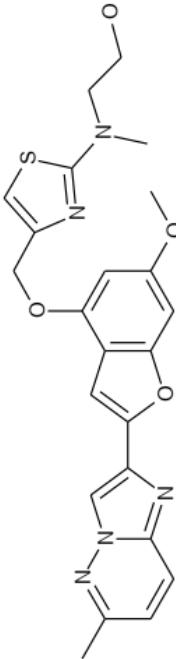
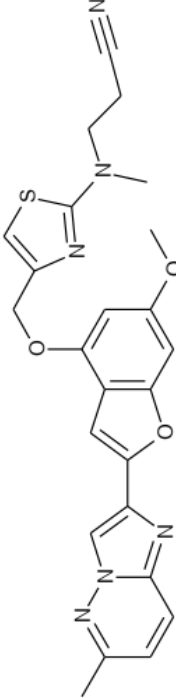
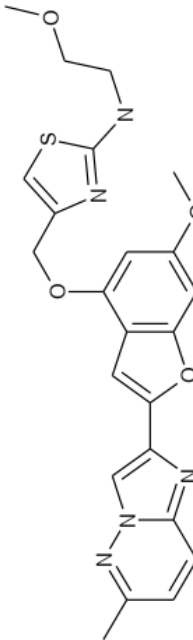
- 25 En las estructuras establecidas a continuación para los Ejemplos 243 a 317, el "–O" unido a un átomo de carbono se usa para indicar un grupo "–OH". De manera similar, en las estructuras establecidas a continuación para los Ejemplos 243 a 317, la "N" unida a un átomo de carbono se usa para indicar un resto "NH".

Ejemplo	Estructura	Peso de la Fórmula	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC
243		520,61	521,23	2,50	G
244		520,61	521,23	4,12	G
245		498,57	499,19	2,64	H

Ejemplo	Estructura	Peso de la Fórmula	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC
246		523,61	524,24	3,03	G
247		554,63	553,34	4,45	G
248		526,62	527,23	4,60	G

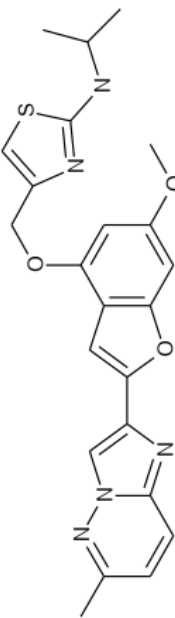
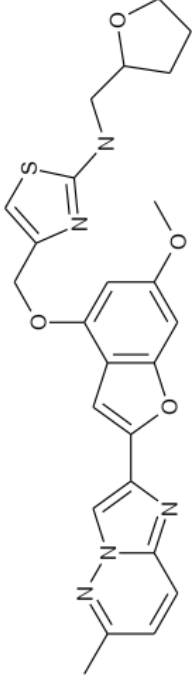
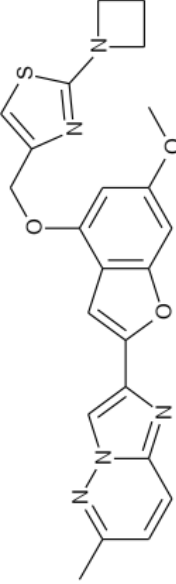
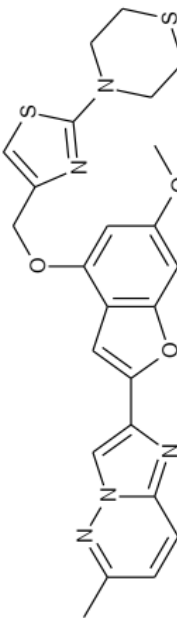
(continuación)

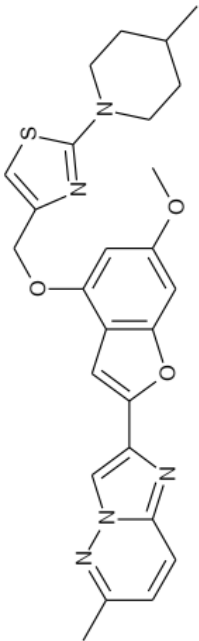
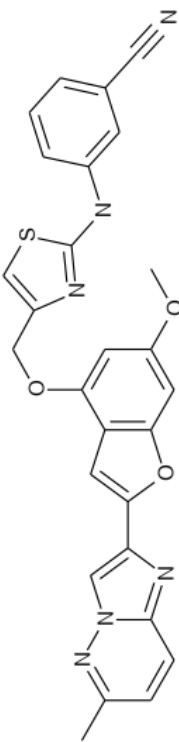
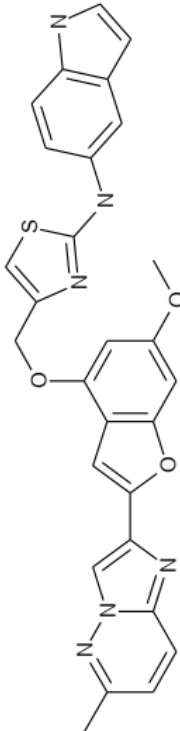
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Peso de la Fórmula	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC
249		465,53	466,18	4,13	G
250		474,54	475,17	4,12	G
251		465,53	466,14	4,12	G

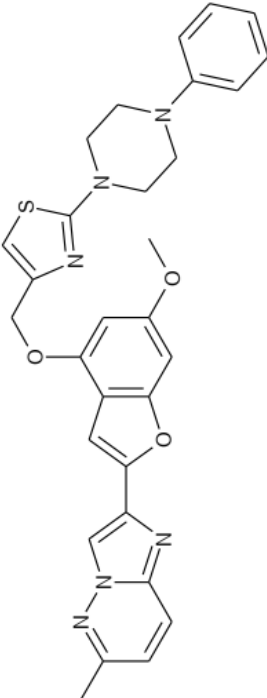
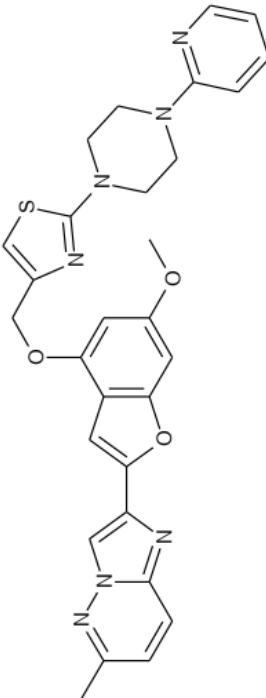
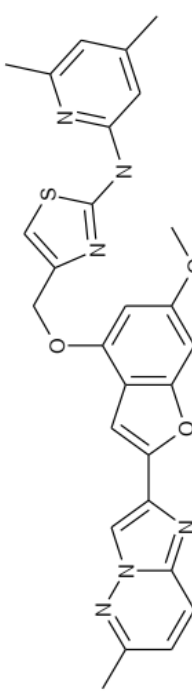
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Peso de la Fórmula	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC
252		518,64	519,26	2,36	H
253	<p>Quiral</p>	477,54	478,22	4,10	G
254		532,62	533,23	4,11	G

Ejemplo	Estructura (continuación)	Peso de la Fórmula	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC
255		449,53	450,19	3,08	H
256		491,57	492,20	4,26	G
257		447,52	448,02	2,96	H
258		493,61	494,21	3,15	H

Ejemplo	Estructura (continuación)	Peso de la Fórmula	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC
259		489,60	490,26	4,74	G
260		508,56	509,21	3,14	H
261		522,59	523,20	2,96	H

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Peso de la Fórmula	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC
262		552,66	553,03	3,54	H
263		553,64	554,01	3,27	H
264		512,59	513,26	4,73	G

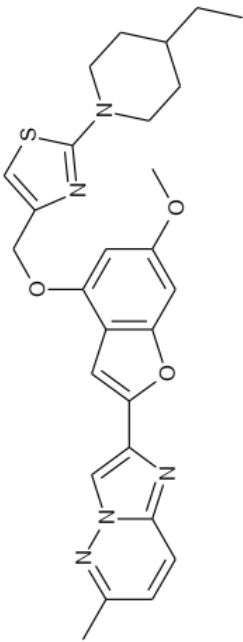
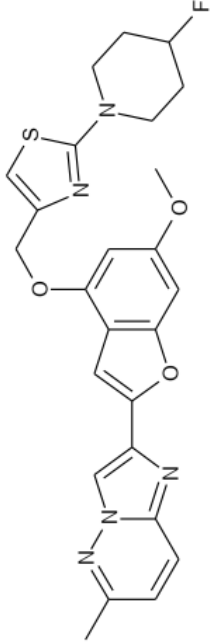
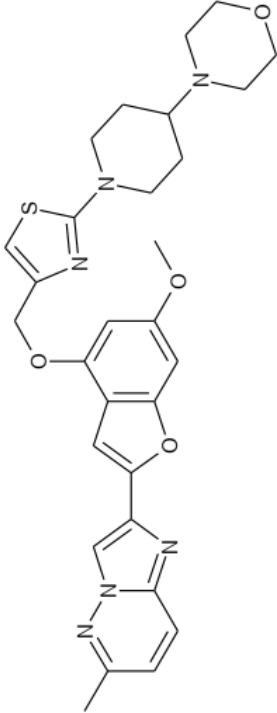
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Peso de la Fórmula	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC
265		519,53	520,19	3,33	H
266		515,57	516,23	3,36	H
267		497,58	498,22	4,59	G

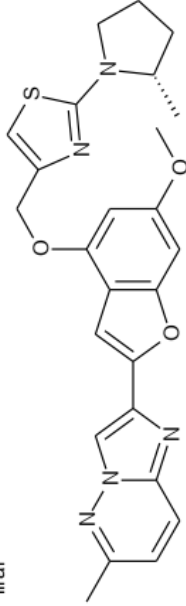
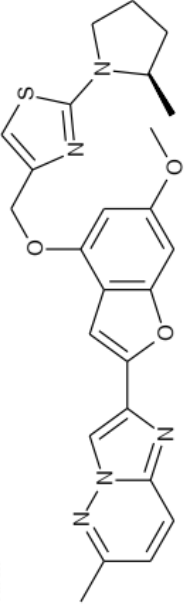
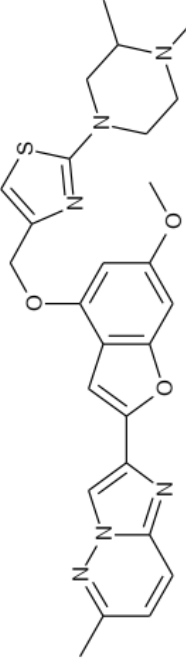
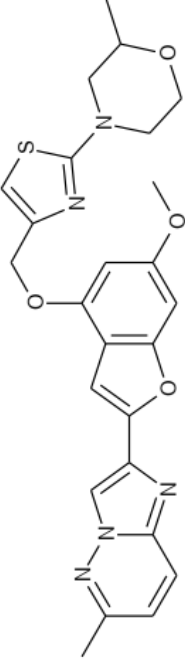
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Peso de la Fórmula	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC
268		587,10	587,17	3,68	H
269		540,65	541,27	3,22	H
270		567,67	568,26	2,86	H

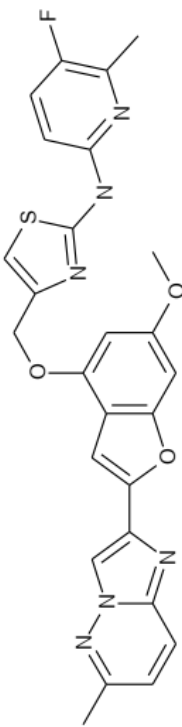
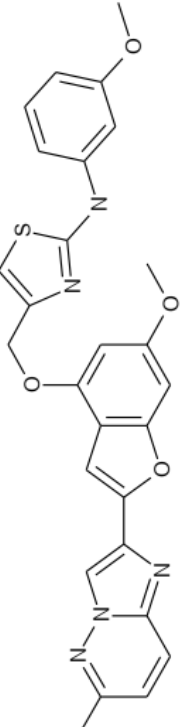
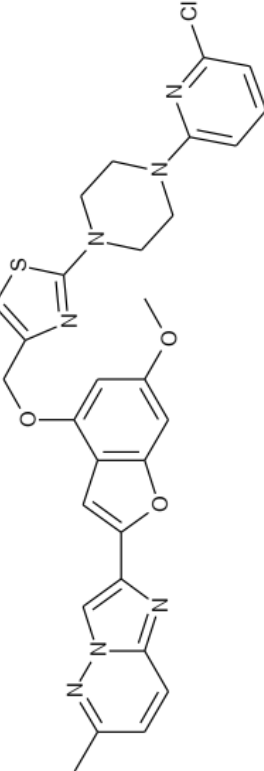
(continuación)

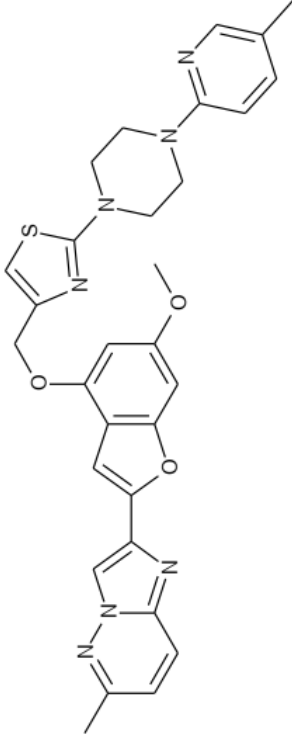
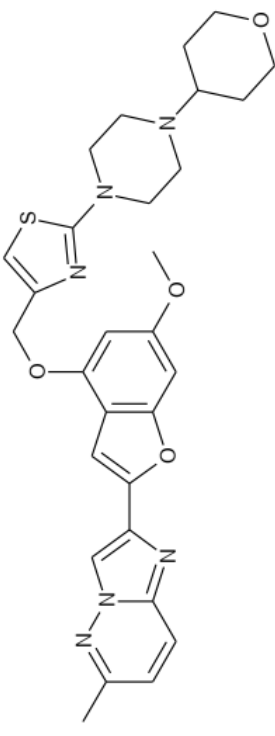
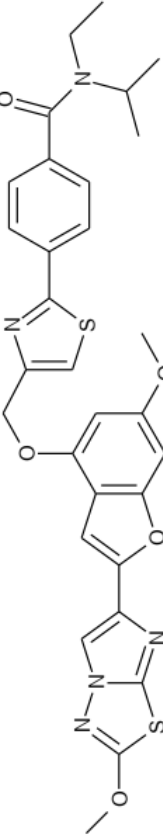
Ejemplo	Estructura	Peso de la Fórmula	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC
271		503,63	504,05	3,74	H
272		493,56	494,24	3,11	H
273		560,68	561,02	2,77	H

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Peso de la Fórmula	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC
274	<p>Quiral hiral</p> 	475,57	476,04	3,31	H
275	<p>Quiral hiral</p> 	475,57	476,06	3,31	H
276		504,61	505,24	4,34	G
277		491,57	492,22	4,38	G

(continuación)		Estructura	Peso de la Fórmula	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC
Ejemplo						
278			501,61	502,24	3,52	H
279			435,51	436,21	2,88	H
280			463,56	464,06	3,30	H
281			540,63	541,16	4,37	G

Ejemplo	Estructura (continuación)	Peso de la Fórmula	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC
282		516,56	517,18	4,65	G
283		513,58	514,21	3,17	H
284		588,09	587,96	3,62	H

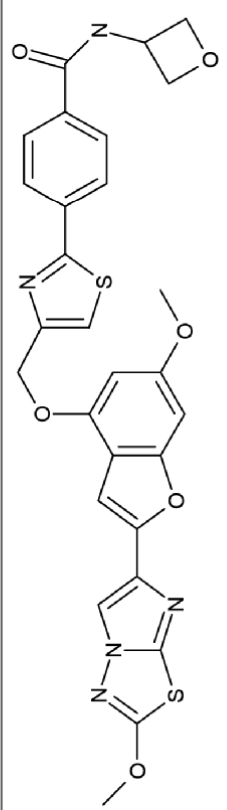
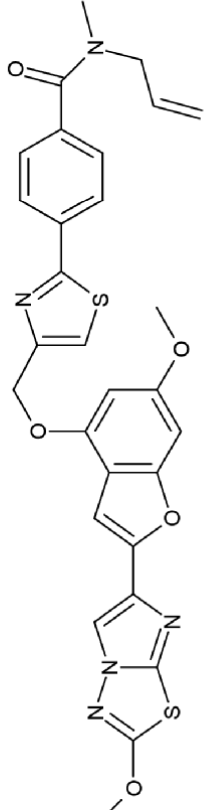
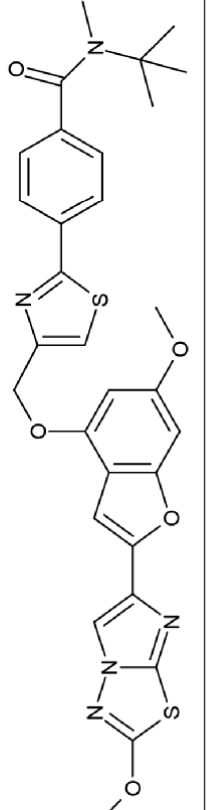
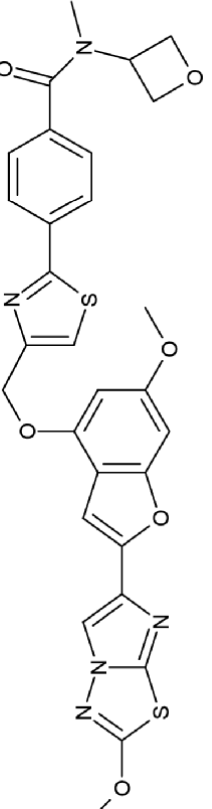
Ejemplo	Estructura	Peso de la Fórmula	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC
285		567,67	568,24	4,60	G
286		560,68	561,28	2,77	H
287		603,723	604,4	3,38	H

(continuación)

Ejemplo	Estructura (continuación)	Peso de la Fórmula	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC
288		586,6521	587,4	3,04	H
289		573,6533	574,4	3,00	H
290		589,6527	590,4	4,06	G
291		623,6611	624,5	4,31	G

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Peso de la Fórmula	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC
292		614,7059	615,5	4,17	G
293		577,6417	578,4	4,05	G
294		603,6796	604,4	4,24	G

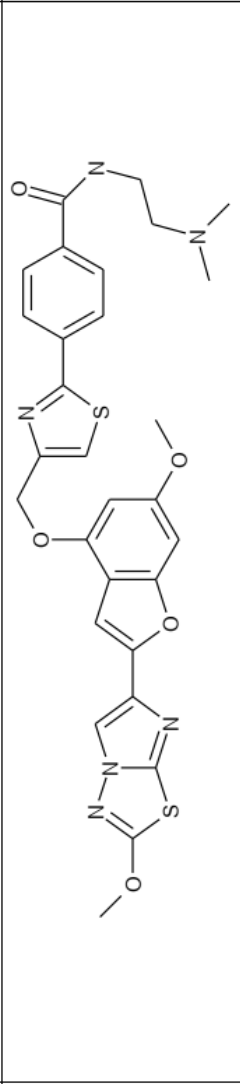
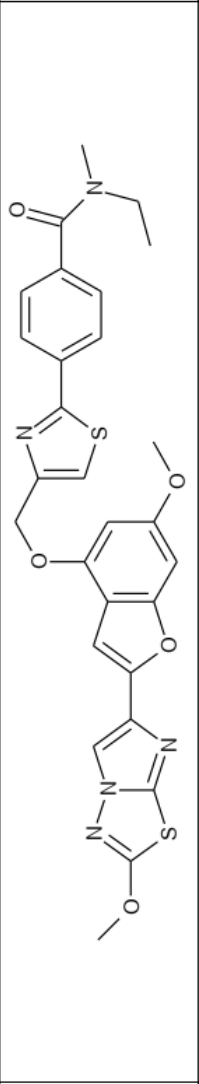
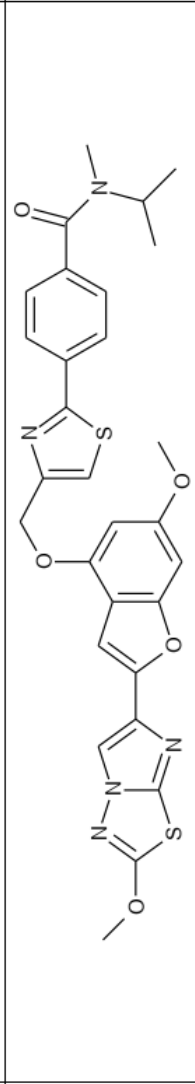

Ejemplo	Estructura (continuación)	Peso de la Fórmula	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC
295		589,6527	590,5	3,87	G
296		587,6802	588,4	4,36	G
297		603,723	604,5	4,52	G
298		603,6796	604,4	4,13	G

Ejemplo	Estructura	Peso de la Fórmula	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC
299		601,7071	602,5	4,43	G
300		591,6686	592,5	4,09	G
301		587,6802	588,7	4,42	G
302		615,734	616,4	4,53	G

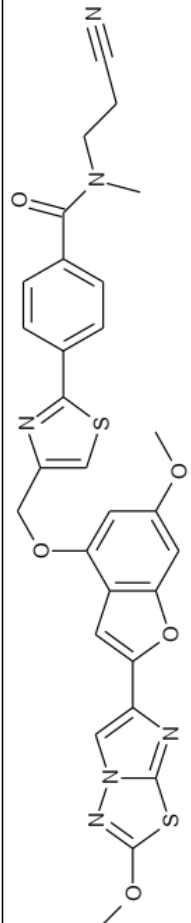
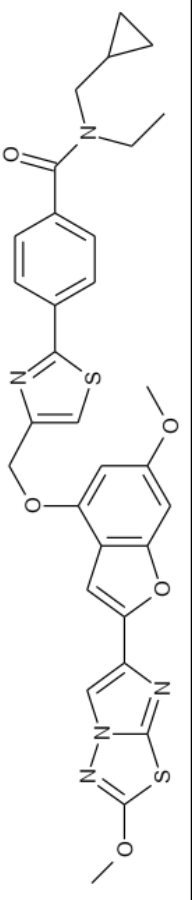
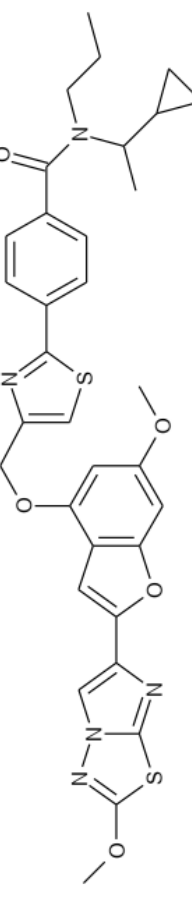
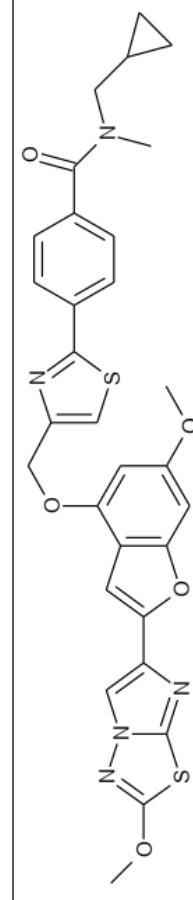
(continuación)

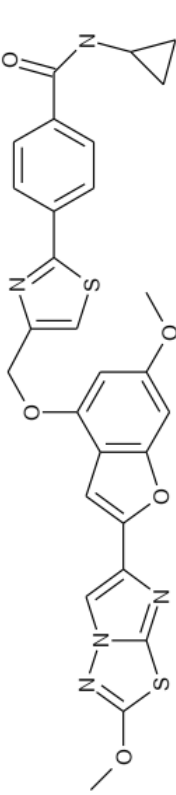
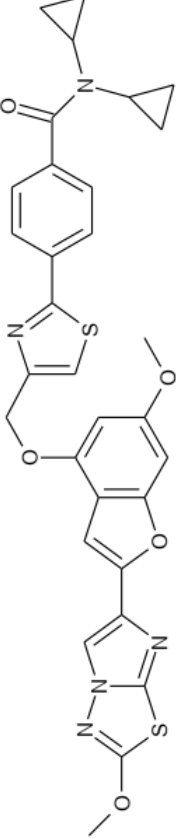
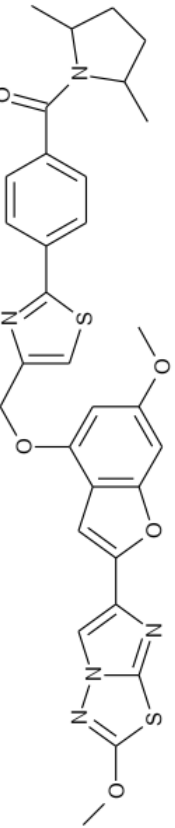
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Peso de la Fórmula	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC
303		615,734	616,4	4,50	G
304		575,6692	576,4	4,28	G
305		615,6137	616,5	4,35	G
306		561,6423	562,4	4,20	G

Ejemplo	Estructura (continuación)	Peso de la Fórmula	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC
307		604,7108	605,5	4,04	G
308		575,6692	576,4	4,27	G
309		603,723	604,5	4,54	G
310		589,6961	590,5	4,37	G

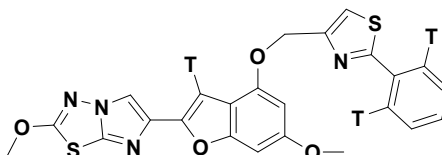
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Peso de la Fórmula	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC
311		714,7029	601,5	4,12	G
312		615,734	616,4	4,53	G
313		643,7877	644,4	4,68	G
314		601,7071	602,3	4,45	G

Ejemplo	Estructura (continuación)	Peso de la Fórmula	LCMS [M+H] ⁺ m/z	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC
315		573,6533	574,3	4,26	G
316		613,7181	614,4	4,45	G
317		615,734	616,3	4,50	G

Ejemplo 318

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



5

Una matriz Trisorber con una barra agitadora se cargó con 2-metoxi-6-(6-metoxi-4-((2-feniltiazol-4-il)metoxi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol (Ejemplo 3, 0,50 mg, 1,02 μ mol) y catalizador de Crabtree (hexafluoridofosfato de ((SP-4)tris(ciclohexil)fosfan[(1-2- η :5-6- η)-cicloocta-1,5-dien]piridiniridio) (2,3 mg, 2,86 μ mol). A esto se le agregó CH_2Cl_2 (0,50 ml) mediante jeringa. El matraz se unió al Trisorber y se sometió a ciclos de congelamiento, bombeo y descongelamiento para retirar los gases disueltos. A la mezcla de reacción se le agregó 1,0 Ci de gas tritio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, el CH_2Cl_2 se retiró mediante un evaporador giratorio. El producto en bruto se disolvió en etanol y el tritio lábil se intercambió cuando se retiró el etanol mediante el evaporador giratorio. Esto se repitió dos veces más. El producto en bruto se disolvió en 5,0 ml de etanol. Una alícuota de la mezcla cruda (20 μ l) se diluyó en 5,0 ml de etanol. Una alícuota de 20 μ l de esta solución diluida se contó mediante conteo de centelleo de líquidos e indicó que había 207 mCi de material sometido a tritio. El análisis mediante HPLC (AGILENT® 1100 HPLC con un detector radioquímico BetaRam, columna = PHENOMENEX® Luna 5 μ m C18(2), 250 X 4,6 mm, fase móvil A= 100 agua: 1 TFA, fase móvil B = 1000 acetonitrilo: 1 TFA. Gradiente = 0 min 90 % de B, 8 min 90 % de B, 15 min 100 % de B, caudal = 1,0 ml/min) indicó que la mezcla del producto en bruto contenía un 8,5 % del producto deseado (tiempo de retención = 6,4 min). El producto en bruto se purificó mediante HPLC semipreparativa (AGILENT® 1100 HPLC, Columna = PHENOMENEX® Luna, 5 μ m C18(2), 10 X 250 mm, Fase móvil A = 700 CH_3CN : 300 agua con TFA al 0,1 %, fase móvil B = MeOH, Gradiente = 0 min 100 % de A, 25 min 100 % de A, 30 min 100 % de B, caudal = 4,0 ml/min, detección de UV a 305 nm. Las fracciones que contenían producto se recolectaron con tiempos de retención de 20,2 a 23,5 min. Las fracciones recolectadas se agruparon y el disolvente se retiró mediante evaporador giratorio. El producto resultante se disolvió en 8,5 ml de 90:10 etanol : agua para producir una solución 1,0 mCi/ml, 8,5 mCi en total. Análisis mediante HPLC/Rad (sistema AGILENT® 1100 HPLC, columna = PHENOMENEX® Luna 5 μ m C18(2), 4,6 X 150 mm, fase móvil A = agua 1000 : 1 TFA, fase móvil D = acetonitrilo. Gradiente = 0 min 65 % de D, 20 min 65 % de D, 25 min 100 % de D, 35 min 100 % de D, caudal = 1,2 ml/min; detección de UV a 305 nm, tiempo de retención = 11,95 min, 99,74 % radioquímicamente puro. El análisis mediante LC/MS (+ ion) indicó m/z =491/492/493/494/495/486/497/498/499. La actividad específica se determinó mediante LC/MS a través de la comparación con el análisis mediante LC/MS del ejemplo 3 no etiquetado y fue de 42,5 Ci/mmol. RMN ^3H - (320 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,02 (s, T), 7,09 (s, T).

35 BIOLOGÍA

La expresión "antagonista de PAR4" denota un inhibidor de agregación plaquetaria que fija PAR4 e inhibe la escisión y/o señalización de PAR4. En general, la actividad de PAR4 se reduce de manera dependiente de la dosis en al menos el 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 %, en comparación con dicha actividad en una célula de control. La célula de control es una célula que no se ha tratado con el compuesto. La actividad de PAR4 se determina mediante un método estándar en la técnica, que incluye los métodos descritos en el presente documento (por ejemplo, movilización de calcio en células que expresan PAR4, agregación plaquetaria, ensayos de activación plaquetaria que miden, por ejemplo, la movilización del calcio, la liberación de p-selectina o CD40L, o modelos de trombosis y hemostasia). La expresión "antagonista de PAR4" también incluye un compuesto que inhibe PAR1 y PAR4.

Resulta conveniente encontrar compuestos con características ventajosas y mejoradas en comparación con los inhibidores plaquetarios conocidos, en una o más de las siguientes categorías que se proporcionan como ejemplo y que no pretenden ser limitantes: (a) propiedades farmacocinéticas, que incluyen la biodisponibilidad oral, la semivida y la depuración; (b) propiedades farmacéuticas; (c) requisitos de dosis; (d) factores que disminuyen las características de máximo a mínimo de la concentración en sangre; (e) factores que aumentan la concentración del fármaco activo en el receptor; (f) factores que disminuyen la responsabilidad de interacciones farmacológicas clínicas; (g) factores que disminuyen los posibles efectos secundarios adversos, que incluyen la selectividad frente a otras dianas biológicas; y (h) un índice terapéutico mejorado menos propenso al sangrado; y (h) factores que mejoran los costos de fabricación o la viabilidad.

Como se usa en el presente documento, el término "compuesto" significa una sustancia química natural o derivada artificialmente. Los compuestos pueden incluir, por ejemplo, péptidos, polipéptidos, moléculas orgánicas sintéticas, moléculas orgánicas naturales, moléculas de ácidos nucleicos, moléculas de ácidos nucleicos de péptidos y componentes y derivados de aquellos.

Como se usa en el presente documento, el término "paciente" abarca todas las especies de mamíferos.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a cualquier organismo humano o no humano que podría beneficiarse posiblemente del tratamiento con un antagonista de PAR4. Los sujetos de ejemplo incluyen seres humanos de cualquier edad con factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares o pacientes que ya han experimentado un episodio de enfermedad cardiovascular. Los factores de riesgo comunes incluyen, pero no se limitan a, edad, sexo masculino, hipertensión, tabaquismo o antecedentes de tabaquismo, aumento de triglicéridos, aumento del colesterol total o del colesterol LDL.

En algunas formas de realización, el sujeto es una especie que tiene un repertorio de receptores plaquetarios PAR1/PAR4 dual. Como se usa en el presente documento, la expresión "repertorio de receptores plaquetarios PAR1/PAR4 dual" significa que un sujeto expresa PAR1 y PAR4 en plaquetas o sus precursores. Los sujetos de ejemplo que tienen un repertorio de receptores plaquetarios PAR1/PAR4 dual incluyen seres humanos, primates no humanos y conejillos de Indias.

En otras formas de realización, el sujeto es una especie que tiene un repertorio de receptores plaquetarios PAR3/PAR4 dual. Como se usa en el presente documento, la expresión "repertorio de receptores plaquetarios PAR3/PAR4 dual" significa que un sujeto expresa PAR3 y PAR4 en plaquetas o sus precursores. Los sujetos de ejemplo que tienen un repertorio de receptores plaquetarios PAR1/PAR4 dual incluyen roedores y conejos.

Como se usan en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener su desarrollo y/o (b) aliviar el estado de enfermedad, es decir, causar la regresión de un estado de enfermedad.

Como se usan en el presente documento, "profilaxis" o "prevención" abarcan el tratamiento preventivo de un estado de enfermedad subclínico en un mamífero, particularmente en un ser humano, con el fin de reducir la probabilidad de que se produzca un estado de enfermedad clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva en función de factores que se sabe aumentan el riesgo de sufrir un estado de enfermedad clínica, en comparación con la población general. Las terapias de "profilaxis" se pueden dividir en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un sujeto que aún no presentó un estado de enfermedad clínica, mientras que la prevención secundaria se define como la prevención de una segunda ocurrencia del mismo estado de enfermedad o de uno similar.

Como se usa en el presente documento, la "reducción del riesgo" abarca terapias que disminuyen la incidencia del desarrollo de un estado de enfermedad clínica. Como tales, las terapias de prevención primaria y secundaria son ejemplos de reducción del riesgo.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra sola o en combinación para inhibir y/o antagonizar PAR4 y/o para prevenir o tratar los trastornos enumerados en el presente documento. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de ingredientes activos que producen el efecto preventivo o terapéutico, ya sea que se administren de manera combinada, en serie o simultánea.

Como se usa en el presente documento, el término "trombosis" se refiere a la formación o a la presencia de un trombo (pl. trombos) con un vaso sanguíneo que puede causar isquemia o infarto de los tejidos suministrados por el vaso. Como se usa en el presente documento, el término "embolia" se refiere a un bloqueo repentino de una arteria mediante un coágulo o material extraño que fue transportado hasta el sitio de incrustación por el torrente sanguíneo. Como se usa en el presente documento, el término "tromboembolia" se refiere a la obstrucción de un vaso sanguíneo con material trombótico transportado por el flujo sanguíneo desde el sitio de origen para taponar otro vaso. La expresión "trastornos tromboembólicos" implica trastornos tanto "trombóticos" como "embólicos" (definidos anteriormente).

Como se usa en el presente documento, la expresión "trastornos tromboembólicos" incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares o cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cavidades cardíacas o en la circulación periférica. Como se usa en el presente documento, la expresión "trastornos tromboembólicos" también incluye trastornos específicos seleccionados entre, pero no se limitan a, angina inestable u otros síndromes coronarios agudos, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio o infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, accidente isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, flebotrombosis, flebotrombosis profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis provocada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis. Los implantes o dispositivos médicos incluyen, pero no se limitan a: válvulas protésicas, válvulas artificiales, catéteres permanentes, stents, oxigenadores de la sangre, derivaciones, puertos de acceso vasculares, dispositivos de asistencia ventricular y corazones o cavidades cardíacas artificiales e injertos de los vasos. Los procedimientos incluyen, pero no se limitan

a: bypass cardiopulmonar, intervención coronaria percutánea y hemodiálisis. En otra realización, la expresión "trastornos tromboembólicos" incluye síndrome coronario agudo, apoplejía, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

5 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, flebotrombosis, flebotrombosis profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis provocada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de síndrome coronario agudo, apoplejía, trombosis venosa, fibrilación auricular y trombosis provocada por implantes y procedimientos médicos.

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

20 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en la profilaxis secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio recurrente, accidente isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, flebotrombosis, flebotrombosis profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis provocada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en la profilaxis secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de síndrome coronario agudo, apoplejía, fibrilación auricular y trombosis venosa.

30 Como se usa en el presente documento, el término "apoplejía" se refiere a apoplejía embólica o apoplejía aterotrombótica que surge de trombosis oclusiva en la arteria carótida primitiva, arteria carótida interna o arterias intracerebrales.

40 Cabe destacar que la trombosis incluye la oclusión del vaso (por ejemplo, después de un bypass) y la reclusión (por ejemplo, durante o después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea). Los trastornos tromboembólicos pueden ser el resultado de afecciones que incluyen, pero no se limitan a, aterosclerosis, cirugía o complicaciones quirúrgicas, inmovilización prolongada, fibrilación arterial, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, efectos de medicamentos u hormonas y complicaciones del embarazo.

50 A menudo, los trastornos tromboembólicos se asocian a pacientes con aterosclerosis. Los factores de riesgo para la aterosclerosis incluyen, pero no se limitan a, el género masculino, la edad, la hipertensión, los trastornos lipídicos y la diabetes mellitus. Los factores de riesgo para la aterosclerosis son, al mismo tiempo, factores de riesgo para complicaciones de aterosclerosis, es decir, trastornos tromboembólicos.

De manera similar, la fibrilación arterial generalmente se asocia a trastornos tromboembólicos. Los factores de riesgo para la fibrilación y los trastornos tromboembólicos posteriores incluyen enfermedad cardiovascular, enfermedad cardíaca reumática, enfermedad no reumática de la válvula mitral, enfermedad cardiovascular hipertensiva, enfermedad pulmonar crónica y varias anomalías cardíacas misceláneas, así como tirotoxicosis.

60 La diabetes mellitus con frecuencia se asocia a la aterosclerosis y a trastornos tromboembólicos. Los factores de riesgo para la del tipo 2 más común incluyen, pero no se limitan a, antecedentes familiares, obesidad, inactividad física, raza/etnia, prueba previa de tolerancia a la glucosa o glucosa en ayunas deficiente, antecedentes de diabetes mellitus gestacional o de haber dado a luz a un "bebé grande", hipertensión, colesterol HDL bajo y síndrome del ovario poliquístico.

65 La trombosis se ha asociado a varios tipos de tumores, por ejemplo, cáncer de páncreas, cáncer de mama, tumores cerebrales, cáncer de pulmón, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer gastrointestinal y linfoma de Hodgkin o de no Hodgkin. Estudios recientes sugieren que la frecuencia del cáncer en pacientes con trombosis reflejan la frecuencia de un tipo particular de cáncer en la población general. (Levitan, N. *et al.*, *Medicine* (Baltimore), 78(5):285-

291 (1999); Levine M. *et al.*, N. Engl. J. Med., 334(11):677-681 (1996); Blom, J.W. *et al.*, JAMA, 293(6):715-722 (2005).) Por lo tanto, los tipos de cáncer más comunes asociados a la trombosis en los hombres son cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer cerebral y cáncer de pulmón, y en las mujeres, cáncer de mama, cáncer de ovarios y cáncer de pulmón. La tasa tromboembolismo venoso (VTE) observada en pacientes de cáncer es considerable. Las variaciones de las tasas de VTE entre diferentes tipos de tumores se relacionan, más probablemente, con la selección de la población de pacientes. Es posible que los pacientes de cáncer con riesgo de padecer trombosis tengan algunos de los siguientes factores de riesgos o todos ellos: (i) la etapa del cáncer (es decir, presencia de metástasis), (ii) la presencia de catéteres venosos centrales, (iii) cirugía y terapias contra el cáncer, lo que incluye quimioterapia, y (iv) hormonas y fármacos antiangiogénicos. Por ello, la práctica clínica habitual es administrar a los pacientes que tienen tumores avanzados heparina o heparina de bajo peso molecular para prevenir trastornos tromboembólicos. Algunas preparaciones de heparina de bajo peso molecular fueron aprobadas por la FDA para estas indicaciones.

Como se usa en el presente documento, la expresión "composición farmacéutica" significa cualquier composición que contiene al menos un agente terapéutica o biológicamente activo y que es adecuado para la administración al paciente. Cualquiera de estas formulaciones se puede preparar mediante métodos bien conocidos y aceptados en la técnica. Véase, por ejemplo, Gennaro, A.R., ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20.^a edición, Mack Publishing Co., Easton, Pa. (2000).

La invención incluye administrar a un sujeto una composición farmacéutica que incluye un compuesto que se fija a PAR4 y que inhibe la escisión y/o la señalización de PAR4 (denominado en el presente documento "antagonista de PAR4" o "compuesto terapéutico").

Los compuestos de esta memoria descriptiva se pueden administrar en forma oral, como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o formulaciones de liberación controlada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También se pueden administrar de manera intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, en todos estos casos, usando formas de dosificación bien conocidas por los expertos habituales en las técnicas farmacéuticas. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado en función de la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar.

La dosis preferida del antagonista de PAR4 es una dosis biológicamente activa. Una dosis biológicamente activa es una dosis que inhibe la escisión y/o la señalización de PAR4 y tiene un efecto antitrombótico. Preferentemente, el antagonista de PAR4 puede reducir la actividad de PAR4 en al menos un 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 % o más de 100 % por debajo de los niveles de control no tratados. Los niveles de PAR4 en plaquetas se miden mediante cualquier método conocido en la técnica, lo que incluye, por ejemplo, el ensayo de unión al receptor, la agregación plaquetaria, los ensayos de activación plaquetaria (por ejemplo, expresión de p-selectina mediante FACS), transferencia Western o análisis ELISA usando los anticuerpos sensibles a la escisión de PAR4. De manera alternativa, la actividad biológica de PAR4 se mide evaluando la señalización celular provocada por PAR4 (por ejemplo, la movilización del calcio u otros ensayos sobre el mensajero secundario).

En algunas formas de realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de PAR4 es, preferentemente, de aproximadamente menos de 100 mg/kg, 50 mg/kg, 10 mg/kg, 5 mg/kg, 1 mg/kg o menos de 1 mg/kg. En una forma de realización de mayor preferencia, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de PAR4 es de menos de 5 mg/kg. En una forma de realización de máxima preferencia, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de PAR4 es de menos de 1 mg/kg. Las dosis eficaces varían, según reconocerán los expertos en la técnica, según la vía de administración y el uso del excipiente.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar de manera intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados o mediante vías transdérmicas, usando parches transdérmicos para la piel. Cuando se administra en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de las dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

Generalmente, los compuestos se administran en combinación con diluyentes farmacéuticos adecuados, excipientes o vehículos (que se denominan colectivamente en el presente documento "vehículos farmacéuticos") seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración pretendida, es decir, comprimidos orales, cápsulas, elixires, jarabes y similares, y de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente del fármaco activo se puede combinar con un vehículo oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable e inerte, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco oral se pueden combinar con cualquier vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Asimismo, cuando sea conveniente o necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, endulzantes de maíz, gomas naturales y sintéticas,

tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, pero no se limitan a, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

5 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar con varios fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a polímeros solubles, como portadores de fármacos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtamida-fenol o polietilenoóxido-polilisina sustituida con restos de palmitoílo. Asimismo, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, caprolactona de poliépsilon, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

15 Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 100 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosificación. Generalmente, en estas composiciones farmacéuticas, el ingrediente activo está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,5-95 % en peso en función del peso total de la composición.

20 Las cápsulas de gelatina pueden contener el ingrediente activo y portadores en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Se pueden usar diluyentes similares para fabricar comprimidos. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continua del medicamento durante un período de horas. Los comprimidos pueden estar recubiertos con azúcar o con una película para disimular el sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o pueden estar recubiertos de manera entérica para la desintegración selectiva en el tubo gastrointestinal.

25 Las formas de dosificación líquidas para la administración oral pueden contener colorantes y saborizantes, a fin de aumentar la aceptación por parte del paciente.

30 En general, el agua, un aceite adecuado, la solución salina, la dextrosa acuosa (glucosa) y las soluciones de azúcares relacionados, y los glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicoles son portadores adecuados para soluciones parenterales. Las soluciones para la administración parenteral pueden contener una sal hidrosoluble del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados y, si fuera necesario, sustancias tamponadoras. Los agentes antioxidantes, tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico, ya sean solos o en combinación, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan el ácido cítrico y sus sales, y EDTA de sodio. Asimismo, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metilparabeno o propilparabeno y clorobutanol.

35 Los portadores farmacéuticos adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un texto de referencia estándar en este campo.

40 Las formas de dosificación farmacéuticas útiles y representativas para la administración de los compuestos de esta invención se pueden ilustrar de la siguiente manera:

50 Cápsulas

Se puede preparar una gran cantidad de unidades de cápsulas llenando cápsulas de gelatina dura de dos piezas estándares, cada una con 100 miligramos de ingrediente activo en polvo, 150 miligramos de lactosa, 50 miligramos de celulosa y 6 miligramos de estearato de magnesio.

55 Cápsulas de gelatina blandas

Una mezcla de ingrediente activo en un aceite que se puede digerir, tal como aceite de soja, aceite de semillas de algodón o aceite de oliva, se puede preparar e inyectar por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina para formar cápsulas de gelatina blandas que contienen 100 miligramos del ingrediente activo. Las cápsulas deben lavarse y secarse.

60 Comprimidos

Los comprimidos se pueden preparar mediante procedimientos convencionales, de modo que la unidad de dosificación sea de 100 miligramos de ingrediente activo, 0,2 miligramos de dióxido de silicio coloidal, 5 miligramos de estearato de magnesio, 275 miligramos de celulosa microcristalina, 11 miligramos de almidón y 98,8 miligramos

de lactosa. Los recubrimientos adecuados se pueden aplicar para aumentar la palatabilidad o retrasar la absorción.

Dispersión

- 5 Se puede preparar una dispersión seca en atomizador para la administración oral mediante métodos conocidos por el experto en la técnica.

Inyectable

- 10 Una composición parenteral adecuada para la administración mediante inyección se puede preparar agitando un 1,5 % en peso de ingrediente activo en un 10 % en volumen de propilenglicol y agua. La solución debería transformarse en isotónica con cloruro de sodio y debería esterilizarse.

Suspensión

- 15 Se puede preparar una suspensión acuosa para administración oral, de modo que cada 5 ml contengan 100 mg de ingrediente activo finamente dividido, 200 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 5 mg de benzoato de sodio, 1,0 g de solución de sorbitol, U.S.P. y 0,025 ml de vainilina.

- 20 Cuando dos o más de los segundos agentes terapéuticos antes mencionados se administran con el compuesto de fórmula I, IA, IB, IC, ID, IE o IF, preferentemente, un compuesto seleccionado de uno de los ejemplos, en general, la cantidad de cada componente en una dosificación diaria típica y una forma de dosificación típica se puede reducir con respecto a la dosificación habitual del agente cuando se administra solo, en vista del efecto aditivo o sinérgico de los agentes terapéuticos cuando se administran en combinación.

- 25 En particular, cuando se suministran como una sola unidad de dosis, es posible que se produzca una interacción química entre los ingredientes activos combinados. Por esta razón, cuando el compuesto de los ejemplos y un segundo agente terapéutico se combinan en una sola unidad de dosis, se formulan de manera tal que, si bien los ingredientes activos se combinan en una sola unidad de dosificación, se minimiza (es decir, se reduce) el contacto físico entre los ingredientes activos. Por ejemplo, un ingrediente activo se puede recubrir de manera entérica. Mediante el recubrimiento entérico de uno de los ingredientes activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los ingredientes activos combinados, sino que también es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de manera que uno de estos componentes no se libere en el estómago sino en el intestino. Uno de los ingredientes activos también se puede recubrir con un material que realice la liberación sostenida en el tracto gastrointestinal y, además, sirve para minimizar el contacto físico entre los ingredientes activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida también se puede recubrir adicionalmente de manera entérica, de manera que la liberación de este componente se produzca solamente en el intestino. Otro enfoque más involucraría la formulación de un producto combinado en el que un componente se recubre con un polímero de liberación sostenida y/o entérica y el otro componente también se recubre con un polímero, tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de baja viscosidad u otros materiales adecuados conocidos en la técnica, a fin de separar aún más los componentes activos. El recubrimiento polimérico sirve para formar una barrera adicional que evita a interacción con el otro componente.

- 45 Estas y otras maneras de minimizar el contacto entre los componentes de los productos combinados de la presente invención, ya sea que se administren en una sola forma de dosificación o en formas de dosificación separadas, pero al mismo tiempo y de la misma manera, serán evidentes para los expertos en la técnica, una vez que lea la presente descripción.

- 50 Adicionalmente, ciertos compuestos descritos en el presente documento pueden ser útiles como metabolitos de otros compuestos. Por lo tanto, en una realización, los compuestos pueden ser útiles, ya sea como un compuesto sustancialmente puro, que también se puede incorporar en una composición farmacéutica, o puede ser útil como metabolito que se genera después de la administración del profármaco de ese compuesto. En una realización, un compuesto puede ser útil como un metabolito, al ser útil para tratar trastornos, como se describe en el presente documento.

- 55 La actividad de los antagonistas de PAR4 de la presente invención se puede medir en varios ensayos in vitro. Los ensayos de ejemplo se muestran en los ejemplos a continuación.

- 60 El ensayo FLIPR es un ensayo in vitro de ejemplo para medir la actividad de los antagonistas de PAR4 de la presente invención. En este ensayo, la movilización del calcio intracelular se induce en las células que expresan PAR4 mediante un agonista de PAR4 y se controla la movilización del calcio. Véase, por ejemplo, el ejemplo A.

- 65 AYPGKF es un agonista de PAR4 conocido. Un agonista de PAR4 alternativo es H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂. Como se muestra en el ejemplo B a continuación, H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ fue validado como un agonista de PAR4 en el ensayo FLIPR. Se realizó una comparación lado a lado de los valores CI₅₀ de ~180 compuestos usando AYPGKF en comparación con H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-

Lys-Asn-Gly-NH₂. Los resultados demostraron una fuerte correlación entre los dos ensayos. Adicionalmente, H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ ha mejorado la actividad del agonista, en comparación con AYPGKF con un CE₅₀ que es 10 veces más bajo que el CE₅₀ para AYPGKF en el ensayo FLIPR. H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ se puede sintetizar usando métodos conocidos por los expertos en la técnica.

El ensayo FLIPR también se puede usar como un sistema de cribado inverso para evaluar la actividad del agonista o la actividad del antagonista de PAR1 en una línea celular que expresa PAR1 y PAR4. La actividad del antagonista de PAR1 se puede evaluar por la capacidad del compuesto para inhibir la movilización del calcio inducida por el péptido agonista de PAR1 SFLLRN u otros péptidos agonistas de PAR1.

Los compuestos de la presente invención se pueden analizar *in vitro* para determinar su capacidad para inhibir la agregación plaquetaria inducida por la trombina gamma, como se muestra en el ejemplo C. La trombina gamma, un producto proteolítico de la trombina alfa que ya no interactúa con PAR1, escinde y activa PAR4 selectivamente (Soslau, G. *et al.*, "Unique pathway of thrombin-induced platelet aggregation mediated by glycoprotein Ib", *J. Biol. Chem.*, 276:21173-21183 (2001)). La agregación plaquetaria se puede controlar en un formato de ensayo de agregación de microplacas de 96 pocillos o mediante el uso de un agregómetro de plaquetas estándar. El ensayo de agregación también se puede usar para evaluar la selectividad del compuesto para inhibir la agregación plaquetaria inducida por los péptidos agonistas de PAR4, el péptido agonista de PAR1, ADP o el análogo de tromboxano U46619.

El ejemplo D es un ensayo de agregación plaquetaria inducida por trombina alfa. La trombina alfa activa PAR1 y PAR4. La capacidad de un antagonista de PAR4 selectivo de la presente invención, a saber, el compuesto del ejemplo 3 para inhibir la agregación plaquetaria se midió usando un agregómetro óptico estándar. La inhibición de la agregación plaquetaria inducida por trombina alfa mediante el compuesto del ejemplo 3 se muestra en las Figuras 1A y 1B. Los datos muestran, por primera vez en la técnica, que un antagonista de PAR4 solo puede inhibir eficazmente la agregación plaquetaria. El alcance de la inhibición plaquetaria mediante el antagonista de PAR4 es, al menos, comparable con lo que se describió anteriormente para los antagonistas de PAR1.

El ejemplo E es un ensayo de agregación plaquetaria inducido por el factor tisular. Las condiciones en este ensayo imitan los eventos fisiológicos durante la formación del trombo. En este ensayo, la agregación plaquetaria en PRP humano se inició mediante la adición de factor tisular y CaCl₂. El factor tisular, el iniciador de la cascada de coagulación extrínseca, es altamente elevado en la placa aterosclerótica humana. La exposición de la sangre al factor tisular en el sitio aterosclerótico desencadena una fuerte generación de trombina e induce la formación de los trombos obstructivos.

La eficacia de los antagonistas de PAR4 de la presente invención para prevenir la trombosis también se puede medir en varios ensayos *in vivo*. Los mamíferos de ejemplo que pueden proporcionar modelos de trombosis y hemostasis para evaluar la eficacia de los antagonistas de PAR4 de la presente invención como agentes antitrombóticos incluyen, pero no se limitan a, conejillos de Indias y primates. Los modelos de eficacia relevantes incluyen, pero no se limitan a, trombosis de la arteria carótida inducida por lesiones electrolíticas, trombosis de la arteria carótida inducida por FeCl₃ y trombosis de derivación arteriovenosa. Los modelos de tiempo de sangrado del riñón, tiempo de sangrado renal y otras mediciones del tiempo de sangrado se pueden usar para evaluar el riesgo de sangrado de los agentes antitrombóticos descritos en la presente invención. El ejemplo G describe un modelo *in vivo* de trombosis arterial en monos cinomolgos. Los compuestos de la presente invención se pueden evaluar en este modelo para determinar su capacidad de inhibir la formación de trombos inducida por la lesión electrolítica de la arteria carótida. La demostración de eficacia en este modelo respalda la utilidad de los antagonistas de PAR4 de la presente invención para el tratamiento de las enfermedades tromboembólicas.

ENSAYOS

Materiales

1) Péptidos agonistas de PAR1 y PAR4

SFLLRR es un conocido péptido agonista selectivo de PAR1 con alta afinidad. (Referencia: Seiler, S.M., "Thrombin receptor antagonists", *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 22(3):223-232 (1996).) Se sintetizaron los péptidos agonistas de PAR4 AYPGKF y H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂. H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ mostró una actividad mejorada del agonista de PAR4 en comparación con AYPGKF en el ensayo FLIPR (CE₅₀ de 8 μM para H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ y 60 μM para AYPGKF) y en el ensayo de agregación de plaquetas lavadas (CE₅₀ de 0,9 μM para H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ y 12 μM para AYPGKF).

2) Células que expresan PAR4

Las células HEK293 que expresan de manera estable PAR4 se generaron mediante un método estándar de transfección del vector de expresión de ADNc F2R23 humano o mediante tecnología RAGE de Athersys Inc.

(Cleveland, OH) y se seleccionaron en función de la expresión de la proteína PAR4 de la expresión de ARNm. Aquellas células demostraron respuestas funcionales a la elevación del calcio intracelular inducida por el péptido agonista de PAR4 usando FLIPR (lector de placas de imágenes fluorométricas; Molecular Devices Corp.). Estas células expresan PAR1 endógeno y pueden provocar la señal de calcio ante la estimulación con el péptido agonista de PAR1. Las células se cultivaron en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) (Invitrogen, Carlsbad, CA), 10 % de FBS, 1 % de PSG, 3 µg/ml de puromicina y 25 nM de metotrexato) a 37 °C con 5 % de CO₂.

3) Preparación de plasma rico en plaquetas (PRP)

Se recolectó sangre humana en citrato de sodio al 3,8 % en una relación de 1 ml por 9 ml de sangre. El plasma rico en plaquetas se aisló mediante centrifugación a 170 g durante 14 minutos.

4) Preparación de plaquetas lavadas (WP)

Se recolectó sangre humana en ACD (citrato de tri-sodio 85 mM, ácido cítrico 78 mM, D-glucosa 110 mM, pH 4,4) en una relación de 1,4 ml por 10 ml de sangre. La PRP se aisló mediante centrifugación a 170 g durante 14 minutos y las plaquetas se convirtieron en pelets mediante centrifugación a 1300 g durante 6 minutos. Las plaquetas se lavaron una vez con 10 ml de ACD que contenía 1 mg/ml de albúmina de suero bovino. Las plaquetas se volvieron a suspender a $\sim 2,5 \times 10^8$ /ml en tampón Tyrode (NaCl 137 mM, KCl 2 mM, MgCl₂ 1,0 mM, CaCl₂ 1 mM, glucosa 5 mM, HEPES 20 mM pH 7,4).

Ejemplo A

Ensayo FLIPR en células HEK293 que expresan PAR4

Se evaluó la actividad de los antagonistas de PAR4 de la presente invención en células que expresan PAR4 mediante el control de la movilización del calcio intracelular inducida por H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ usando FDSS6000 (Hamamatsu Photonics, Japón) mediante fluo-4. También se llevaron a cabo cribados inversos para determinar la actividad del agonista de PAR1. En resumen, las células 20664.1J clones de HEK293 EBNA PAR4 se colocaron en placas durante 24 h antes del experimento en placas negras, recubiertas con poli-D-lisina, de fondo transparente, de 384 pocillos (Greiner Bio-One, Monroe, NC). Las células se colocaron en placas a 20,000 células/pocillo en medio de crecimiento de 20 µl y se incubaron a 37 °C con 5 % de CO₂ durante la noche. En el momento del ensayo, el medio se reemplazó por 40 µl 1x de solución salina tamponada de Hank (HBSS) (con HEPES 10 mM) y se agregaron 20 µl del compuesto de prueba a varias concentraciones también diluido en 1X de tampón HBSS, y una concentración final de 0,67 % de DMSO en FDSS para la medición de los agonistas. Después las células se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente y se agregaron 20 µl del péptido agonista para la medición de antagonistas en FDSS. El péptido agonista H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ para el cribado del antagonista de PAR4 o SFFLRR para el cribado inverso de PAR1 se evaluaron en forma rutinaria para asegurar una respuesta a CE₅₀ en el ensayo ($\sim 2,5$ µM de H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ y 600 nM para SFFLRR).

Ejemplo B

Validación de H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ como agonista de PAR4

Para validar H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂ como agonista de PAR4 en el ensayo FLIPR, se realizó una comparación lado a lado de los valores CI₅₀ de ~ 180 compuestos usando AYPGKF frente a H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂. Los resultados demostraron una alta correlación entre los dos ensayos (coeficiente de correlación por rangos de Spearman rho= 0,7760, p<0,0001). La relevancia del ensayo FLIPR en las células HEK293 se confirmó mediante la conectividad directa del ensayo con el ensayo de plaquetas lavadas. Los valores CI₅₀ de ~ 200 compuestos del ensayo AYPGKF FLIPR tuvieron una gran correlación con los del ensayo de agregación de plaquetas lavadas AYPGKF (coeficiente de correlación por rangos de Spearman rho= 0,836, p<0,001). Se obtuvieron resultados similares comparando FLIPR y los datos de plaquetas lavadas usando H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂.

Ejemplo C

Ensayos de agregación plaquetaria inducida por trombina gamma

La capacidad de los compuestos de la presente invención de inhibir la agregación plaquetaria inducida por trombina gamma se evaluó en un formato de ensayo de agregación de microplacas de 96 pocillos. En resumen, la suspensión de plaquetas lavadas o PRP (100 µl) se preincubó durante 5 minutos a temperatura ambiente con concentraciones variantes de compuestos. La agregación se inició mediante ~ 10 -50 nM de trombina gamma (Haematologic Technologies, Essex Junction, VT), que se tituló diariamente para obtener 80 % de agregación plaquetaria. Se agregó 1 U/ml de Repludan (Berlex, Montville, NJ) a la muestra de trombina gamma para evitar la activación de PAR1 inducida por la contaminación de trombina alfa residual. Después la placa se colocó en un lector de placas

SPECTRAMAX® Plus de Molecular Devices (Sunnyvale, CA) a 37 °C. La placa se mezcló durante 10 segundos antes de la primera lectura y 50 segundos entre cada lectura durante hasta 15 minutos a 405 nM. Se recolectaron datos con el software SOFTMAX® 4.71. La placa también incluía una muestra de control no tratado que se utilizó como OD_{máx}, mientras que el tampón sin contenido de plaquetas era el OD_{mín}. La agregación plaquetaria se determinó sustrayendo el OD_{máx} del OD_{mín} para obtener el 100 % del valor de agregación. En muestras experimentales, la transmisión observada se sustrajo del valor mínimo y después se comparó con el 100 % del valor de agregación para determinar el porcentaje de agregación. Los valores CI₅₀ se determinan usando el software Excel Fit.

5
10 Los ensayos de agregación también se usaron para evaluar la selectividad del compuesto con respecto a otros receptores de plaquetas usando SFFLRR para PAR1, colágeno (Chrono-Log, Havertown, PA) para receptores de colágeno, ADP para P2Y1 y P2Y12 y U46619 (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI) para receptores de tromboxano.

Ejemplo D

15 Ensayos de agregación plaquetaria inducida por trombina alfa

La capacidad del antagonista de PAR4 para inhibir la agregación plaquetaria inducida por trombina alfa se evaluó usando plaquetas lavadas humanas. El ejemplo 3 se preincubó con plaquetas lavadas durante 20 min. La agregación se inició mediante la adición de 1,5 nM de trombina alfa (Haematologic Technologies, Essex Junction, VT) a 300 µl de plaquetas lavadas a una velocidad de agitación de 1000 rpm. La agregación plaquetaria se controló usando un agregómetro óptico (Chrono-Log, Havertown, PA) y se midió el área debajo de la curva (AUC) a los 6 min. Se calculó el CI₅₀ usando el control de vehículo como 0 % de inhibición. Se calculó que el CI₅₀ para la inhibición de la agregación plaquetaria mediante el ejemplo 3 fue de 5 nM (n=3) (Figuras 1A y 1B).

20
25 Ejemplo E

Ensayo de agregación plaquetaria inducida por el factor tisular

30 La capacidad de los antagonistas de PAR1 o PAR4 para inhibir la agregación plaquetaria inducida por trombina endógena se evaluó en un ensayo de agregación dirigido por el factor tisular. La agregación se inicia mediante la adición de CaCl₂ y factor tisular humano recombinante, que da como resultado la generación de trombina a través de la activación de la vía de coagulación en el plasma. Los agentes anticoagulantes, tales como el inhibidor de tripsina del maíz (Haematologic Technologies, Essex Junction, VT) a 50 µg/ml y PEFABLOC® FG (Centerchem, Norwalk, CT) también se agregan a la muestra para evitar la formación de coágulos de fibrina durante el tiempo del estudio. La agregación plaquetaria se controla usando instrumentación estándar, que incluye un agregómetro óptico o un agregómetro de impedancia.

40 Ejemplo F

Las siguientes tablas establecieron los resultados obtenidos usando varios compuestos de la invención evaluados en el ensayo FLIPR y en el ensayo de agregación plaquetaria (ensayo PRP). Como se indicó anteriormente, el ensayo FLIPR, un ensayo *in vitro*, mide la actividad del antagonista de PAR4 de los compuestos evaluados como se describió en el ejemplo A. El ensayo PRP, un ensayo *in vitro*, mide la actividad del antagonista de PAR4 de los compuestos evaluados en presencia de proteínas de plasma y del agonista de trombina como se describió en el ejemplo C.

Tabla 1

Ejemplo	Ensayo FLIPR de PAR4 (CE ₅₀ , nM)
1	1,8
2	0,42
3	0,32
4	1,1
5	0,61
6	0,68
7	1,5
8	3,9
9	5,3
10	3,5
11	1,3
12	1,3

(continuación)

Ejemplo	Ensayo FLIPR de PAR4 (CE ₅₀ , nM)
13	2,1
14	1,2
15	0,98
16	3,4
17	1,1
18	2,5
19	1,0
20	1,1
21	0,43
22	0,69
23	0,64
24	1,1
25	0,55
26	1,8
27	1,6
28	0,51
29	1,4
30	0,65
31	0,59
32	1,3
33	1,7
34	1,2
35	1,3
36	0,45
37	0,45
38	2,5
39	0,46
40	0,26
41	0,90
42	2,5
43	0,34
44	0,90
45	1,3
46	2,4
47	0,77
48	0,51
49	0,82
50	0,21
51	0,26
52	0,51
53	0,52
54	0,36
55	0,79
56	0,24
57	0,67
58	0,33
59	0,47
60	0,38
61	0,64
62	0,48
63	0,63
64	2,3
65	0,81
66	0,75
67	0,34
68	0,49
69	0,23
70	0,89
71	0,46

ES 2 770 026 T3

(continuación)

Ejemplo	Ensayo FLIPR de PAR4 (CE ₅₀ , nM)
72	0,26
73	0,35
74	0,56
75	0,32
76	0,42
77	1,0
78	0,40
79	2,6
80	0,74
81	0,85
82	0,67
83	1,1
84	0,97
85	1,1
86	0,30
87	24
88	2,9
89	0,69
91	0,27
92	0,63
93	0,45
94	0,43
95	0,83
96	0,64
97	0,63
98	0,37
99	0,84
100	0,25
101	0,36
102	2,3
103	0,31
104	0,68
105	0,32
106	0,98
107	1,3
108	1,2
109	0,69
110	0,78
111	0,86
112	0,37
113	0,43
114	0,49
115	0,33
116	0,32
117	0,43
118	0,33
119	0,72
120	0,45
121	0,27
122	0,72
123	0,50
124	0,29
126	0,33
127	1,6
128	0,35
129	0,96
130	0,40
131	0,66
132	1,9
133	0,37

(continuación)

Ejemplo	Ensayo FLIPR de PAR4 (CE ₅₀ , nM)
134	1,2
135	0,79
136	1,2
137	1,2
138	0,82
139	0,41
140	0,67
141	0,47
142	0,31
143	0,39
144	0,26
145	0,45
146	0,73
147	0,96
148	0,37
149	4,1
150	0,92
151	0,84
152	0,68
153	1,7
154	1,1
155	0,62
156	0,52
157	3,6
158	0,95
159	0,41
160	0,50
161	0,69
162	0,67
163	0,82
164	1,3
165	1,1
166	0,97
167	0,26
168	0,28
169	1,3
170	1,7
171	0,27
172	0,94
173	0,67
174	24
175	1,4
176	1,3
177	0,61
178	0,87
179	1,0
180	0,47
181	0,72
182	0,30
183	0,36
184	0,38
185	0,41
186	0,58
187	1,6
188	0,85
189	1,3
190	0,47
191	2,6
192	1,9
193	0,91

(continuación)

Ejemplo	Ensayo FLIPR de PAR4 (CE ₅₀ , nM)
194	1,6
195	1,3
196	0,46
197	0,34
198	0,42
199	1,1
200	0,51
203	0,76
204	0,72
205	3,5
206	12
207	7,7
208	0,82
209	1,2
210	0,86
211	0,72
212	0,29
213	3,6
214	1,2
215	3,3
216	0,99
217	0,61
218	0,56
219	1,0
220	0,72
221	1,2
222	0,65
223	0,62
224	0,75
225	0,54
226	0,81
227	0,31
228	0,18
229	0,76
230	1,3
231	1,8
232	0,99
233	2,8
234	0,66
235	0,44
236	1,9
237	3,5
238	0,73
239	0,58
240	6,9
241	1,2
242	0,59
243	32
244	909
245	5,5
246	1,4
247	0,42
248	3,1
249	15
250	3,6
251	11
252	871
253	9,7
254	19
255	1,7

ES 2 770 026 T3

(continuación)

Ejemplo	Ensayo FLIPR de PAR4 (CE ₅₀ , nM)
256	7,8
257	7,5
258	0,81
259	0,58
260	7,0
261	39
262	0,75
263	1,2
264	207
265	48
266	16
267	4,2
268	1,7
269	2,5
270	5,8
271	1,3
272	2,0
273	53
274	3,4
275	4,2
276	24
277	1,1
278	1,4
279	7,3
280	6,2
281	0,60
282	3475
283	2,9
284	1,1
285	2,9
286	110
287	0,48
288	0,36
289	1,2
290	0,60
291	0,65
292	0,27
293	0,72
294	0,40
295	92
296	2,2
297	0,52
298	0,99
299	0,55
300	0,42
301	0,63
302	0,44
303	0,85
304	0,88
305	1,0
306	1,2
307	24
308	0,64
309	0,54
310	0,53
311	0,65
312	0,77
313	0,43
314	0,37
315	1,3

(continuación)

Ejemplo	Ensayo FLIPR de PAR4 (CE ₅₀ , nM)
316	0,95
317	1,6

Tabla 2

Ejemplo	Ensayo PRP (Gama Trombina, CI ₅₀ , nM)
2	49
3	4,7
6	2034
8	>3000
9	>3000
10	2700
18	3,6
28	2,9
33	38
34	2324
36	2,1
39	2,1
44	2,0
48	1,2
56	23
67	2,2
73	1,9
74	0,96
75	1,6
77	1,9
80	0,94
81	1,6
87	>3000
93	27
94	7,6
103	24
115	28
118	25
121	27
125	5,7
126	1,9
131	>3000
137	23
139	26
141	24
145	29
151	26
152	28
161	27
192	28
201	156
205	2382
209	23
219	25
243	>3000
244	>3000
245	3132
249	>3000
254	>3000
256	>3000
257	>3000
261	>3000
264	>3000
265	>3000

(continuación)

Ejemplo	Ensayo PRP (Gama Trombina, CI ₅₀ , nM)
266	>3000
268	2359
273	>3000
274	>3000
275	2632
276	>3000
279	>3000
281	>3000
282	>3000
285	2338
288	1,0
301	1,9
305	2,0
311	2,0

Ejemplo G

Modelo de trombosis de la arteria carótida inducida por lesiones electrolíticas en mono cinomolgo

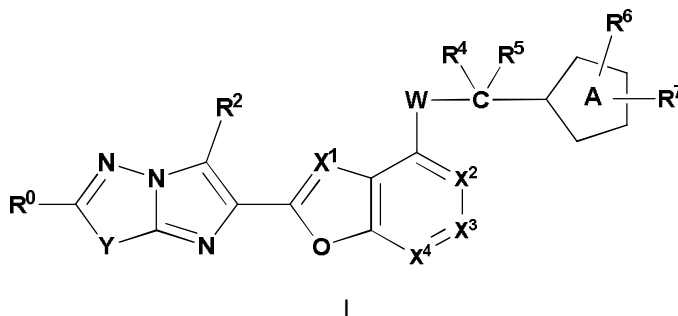
5 Se usaron monos cinomolgos sanos en el estudio. Estos monos se retiraron de otros estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos y tuvieron un período de reposo farmacológico de, al menos, 4 semanas.

10 El día del estudio, se les administraron compuestos o vehículos de manera oral de 1 a 2 horas antes del experimento. Después, los monos se sedaron mediante la administración intramuscular de 0,2 mg/kg de atropina, 5 mg/kg de Telazol® (tiletamina/zolazepam) y 0,1 mg/kg de hidromorfina para facilitar la colocación de un tubo endotraqueal. Se colocó un catéter intravenoso en la vena cefálica izquierda para la administración de fluidos, a fin de prevenir la deshidratación. Después, los animales recibieron anestesia por inhalación, isoflurano (1-5 % para producir efecto) y oxígeno, se les suministró respiración asistida y se los colocó en una almohadilla de calentamiento controlada por termostato para mantener la temperatura corporal a 37 °C. La anestesia general se mantuvo en un plano quirúrgico usando isoflurano inhalable y oxígeno. Se colocó una cánula en la arterial braquial izquierda para registrar la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Se controlaron la presión arterial y la frecuencia cardíaca para mantener los signos vitales normales.

20 El modelo de trombosis de la arteria carótida en monos se basó en un modelo de trombosis arterial en conejos, como lo describen Wong *et al.* (Wong P.C. et al., Nonpeptide factor Xa inhibitors: II. Antithrombotic evaluation in a rabbit model of electrically induced carotid artery thrombosis. *J Pharmacol Exp Ther* 295: 212-218, (2002).) La trombosis se indujo mediante estimulación eléctrica de la arteria carótida durante 5 min a 10 mA usando un electrodo bipolar externo de acero inoxidable. El flujo sanguíneo de la carótida se midió con un medidor de flujo transónico de tamaño adecuado y un flujómetro perivascular TRANSONIC® (Modelo TS420, Transonic Systems Inc., Ithaca, NY). Se registró continuamente durante un período de 90 min para controlar la oclusión inducida por trombosis. El flujo sanguíneo integrado de la carótida se midió por el área debajo de la curva de tiempo-flujo. Se expresó como el porcentaje del flujo sanguíneo de la carótida de control total, que daría resultado si el flujo sanguíneo de control se hubiera mantenido continuamente durante 90 min. Asimismo, se retiró el trombo de la arteria lesionada, se coaguló dos veces en un papel de pesaje, a fin de retirar el fluido residual y se pesó. La Figura 1C muestra los resultados de un experimento de respuesta a la dosis con el ejemplo 3 en el modelo de trombo arterial inducido por electricidad en mono cinomolgo, lo que demuestra la eficacia antitrombótica *in vivo* de un antagonista de PAR4.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



10 o un estereoisómero, un tautómero, una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

15 W es O;
 R⁰ es R¹;
 Y es S o -CR⁸=CR⁹;
 R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

20 H,
 halo
 alquilo C₁-C₂,
 ciclopropilo
 alcoxi C₁-C₂,
 alquiltio C₁-C₂,
 halo alquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl, y
 halo cicloalquilo C₃-C₄

25 R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

30 H,
 flúor,
 cloro,
 alquilo C₁-C₃,
 alcoxi C₁-C₂ y
 haloalquilo C₁-C₂;

35 siempre que al menos uno de R¹, R⁸ y R⁹ sea distinto de H;

R² es H;

40 X¹ se selecciona del grupo que consiste en CH o N;
 X², X³ y X⁴ se seleccionan independientemente de CR³;
 R³ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, flúor, cloro, OCF₃ y haloalquilo C₁-C₂,
 que contiene de 1 a 5 halógenos;
 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de H y metilo;



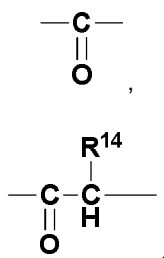
50 es un anillo heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre tiazol, tiadiazol, oxazol, oxadiazol y triazol;
 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, halo, OCF₃, OCHF₂, OH, CN, NO₂, NR¹¹R¹², alcoxycarbonilo C₁-C₄,
 (C=O)NR¹¹R¹² y alquilo C₁-C₅ sustituido con de 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de halo, CF₃,
 OCF₃, OH, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, dialquilaminofenil C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
 (dialcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ y alquiltio C₁-C₄ o

R⁶ es B-D-, en donde D es un enlazador que se selecciona entre:

55 un enlace simple,
 -O-,

-S-,

5



10

alquilenilo C₁-C₄ sustituido con de 0 a 4 grupos seleccionados independientemente de halo u OH,
alquilenoxi C₁-C₄,
alquilenileno C₂-C₆ y

B se selecciona del grupo que consiste en:

15

arilo C₆-C₁₀ sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi -C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, nitro, NR¹¹R¹², OH, alquilcarboniloxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, COOR¹⁴, SO₂R¹⁴, (C=O)NR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR¹¹R¹², O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴ y heteroarilo de 5-6 miembros,

20

heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, nitro, NR¹¹R¹², OH, alquilcarboniloxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, COOR¹⁴, SO₂R¹⁴, (C=O)NR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR¹¹R¹², O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴, heteroarilo de 5-6 miembros y (CH₂)fenilo,

25

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

30

que consiste en halo, oxo, -(CHR¹³)_n¹-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃ y CF₂CH₃; NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, -(CHR¹³)_n¹-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con

35

de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃ y CF₂CH₃; OH, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, NR₁₁R₁₂, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, cicloalquil C₃-C₆-alquilcarbonilo C₁-C₄, arilcarbonilo C₆-C₁₀, alquilcarboniloxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, COOR¹⁴, SO₂R¹⁴, (C=O)NR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, O(C=O)NR¹¹R¹², O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴ y arilo C₆-C₁₀ sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, alcoxycarbonilo C₁-C₄, (C=O)NR¹¹R¹², CF₃, OCF₃ y CF₂CH₃;

40

cicloalquilo C₃-C₆ que puede contener insaturación, sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C₁-C₄, arilo C₆-C₁₀, COOH, oxo, alcoxycarbonilo C₁-C₄, (C=O)NR¹¹R¹² y alquilo C₁-C₄ y espirocicloalquilo C₅-C₁₁ que puede contener insaturación y que opcionalmente contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S y que se sustituye con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C₁-C₄, arilo C₆-C₁₀ y alquilo C₁-C₄;

45

R¹¹ y R¹² se seleccionan, en cada caso, independientemente entre el grupo que consiste en:

50

H,
alquilo C₁-C₄,
haloalquilo C₁-C₄,
alquilenilo C₂-C₄,

55

-(CR¹⁴R¹⁴)_n¹-fenilo sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, dialquilamino C₁-C₄ y ciano,

-(CHR¹³)_n¹-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄,

-(CHR¹³)_n¹-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄,

- 5 $-(\text{CHR}^{13})_n$ -heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF_3 , OCF_3 , heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,
dialquilamino $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,
dialcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,
hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,
cianoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,
alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,
10 alcoxycarbonil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,
alcoxycarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,
alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,
fenilcarbonilo;
alcoxycarbonilamino $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y
15 dialquilamino $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,
- de manera alternativa, R^{11} y R^{12} , cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono, sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF_3 , CHF_2 , OCF_3 , OCHF_2 , OCH_2F , heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, y de 0 a 2 heteroátomos adicionales
20 seleccionados entre N, NR^{13} , O y $\text{S}(\text{O})_p$;
 R^{13} se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y $-(\text{CH}_2)$ fenilo;
- R^{14} se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxycarbonilamino $\text{C}_1\text{-C}_4$ y $-(\text{CH}_2)_n$ fenilo sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, ciclopropilo, CF_3 , OCF_3 , heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF_2 , dialquilamino $\text{C}_1\text{-C}_4$ y ciano;
25 R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, hidroxilo, oxo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ y haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$, que contiene de 1 a 5 halógenos;
 n^1 , en cada caso, se selecciona de 0, 1, 2 o 3 y
30 p, en cada caso, es independientemente 0, 1 y 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o un estereoisómero, un tautómero, una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

- 35 W es O;
 R^0 es R^1 ;
Y es S o $-\text{CR}^8=\text{CR}^9$;
 R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:
- 40 H,
flúor,
cloro,
alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$,
alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_2$,
45 alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_2$ y
haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$, que contiene de 1 a 5 halógenos, en donde halo es F o Cl;

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

- 50 H,
flúor,
cloro,
 CH_3 ,
 COH_3 ,
55 CF_3 y
 CHF_2

siempre que al menos uno de R^1 , R^8 y R^9 sea distinto de H;

- 60 R^2 es H;

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

X^2 y X^3 son CH;

X^4 es CR^3 ;

- 65 R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, flúor, cloro, OCF_3 y haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$, que contiene de 1 a 5 halógenos;

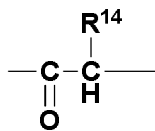
R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre H y metilo;



5 es un anillo heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre tiazol, tiadiazol, oxazol, oxadiazol y triazol;
 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, halo, OCF₃, OCHF₂, OH, NR¹¹R¹², alcoxicarbonilo C₁-C₄,
 (C=O)NR¹¹R¹² y alquilo C₁-C₅ sustituido con de 0 a 7 grupos seleccionados independientemente de halo, CF₃,
 OCF₃, OH, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, dialquilaminofenil C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
 10 (dialcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ y alquilitio C₁-C₄ o
 R⁶ es B-D-, en donde D es un enlazador, que se selecciona entre:

un enlace simple,
 -O-,

15 -S-,



20 alquilenos C₁-C₄ sustituido con de 0 a 4 grupos seleccionados independientemente de halo u OH y
 alquilenos C₂-C₆ y

B se selecciona del grupo que consiste en:

25 arilo C₆-C₁₀ sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo,
 alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, nitro, NR¹¹R¹², OH,
 alquilcarboniloxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, COOR¹⁴, SO₂R¹⁴, (C=O)NR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹²,
 30 N(R¹³)(C=O)NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR¹¹R¹²,
 O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴ y heteroarilo de 5-6 miembros,
 heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo
 que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, ciano,
 nitro, NR¹¹R¹², OH, alquilcarboniloxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, COOR¹⁴, SO₂R¹⁴,
 35 (C=O)NR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴,
 NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR¹¹R¹², O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴, heteroarilo de 5-6 miembros y
 (CH₂)_nfenilo,
 heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales
 seleccionados de N, O y S y sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que
 consiste en halo, oxo, -(CHR¹³)_n-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados
 40 independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃ y
 CF₂CH₃; NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, -(CHR¹³)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con de 0 a 3
 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄,
 ciclopropilo, CF₃, OCF₃ y CF₂CH₃; OH, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, dialquilamino
 C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, NR₁₁R₁₂, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo
 45 C₁-C₄, cicloalquil C₃-C₆-alquilcarbonilo C₁-C₄, arilcarbonilo C₆-C₁₀, alquilcarboniloxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
 COOR¹⁴, SO₂R¹⁴, (C=O)NR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴,
 O(C=O)NR¹¹R¹², O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴ y arilo C₆-C₁₀ sustituido con de 0 a 3 grupos
 seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo,
 50 alcoxicarbonilo C₁-C₄, (C=O)NR¹¹R¹², CF₃, OCF₃ y CF₂CH₃ y
 cicloalquilo C₃-C₆ que puede contener insaturación, sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados
 independientemente del grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo,
 hidroxialquilo C₁-C₄, arilo C₆-C₁₀, COOH, oxo, alcoxicarbonilo C₁-C₄, (C=O)NR¹¹R¹² y alquilo C₁-C₄;

R¹¹ y R¹² se seleccionan, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en:

55 H,
 alquilo C₁-C₄,
 haloalquilo C₁-C₄,

- alqueno C₂-C₄,
 -(CR¹⁴R¹⁴)_n¹-fenilo sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, OCHF₂, dialquilamino C₁-C₄ y ciano;
- 5 -(CHR¹³)_n¹-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄;
 -(CHR¹³)_n¹-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄;
- 10 -(CHR¹³)_n¹-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, hidroxialquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄;
 dialquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
 dialcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
 15 hidroxialquilo C₁-C₄,
 cianoalquilo C₁-C₄,
 alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
 alcoxycarbonil C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
 alcoxycarbonilo C₁-C₄,
 20 alquilcarbonilo C₁-C₄ y
 fenilcarbonilo;

- de manera alternativa, R¹¹ y R¹², cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que contiene átomos de carbono, sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C₁-C₄ alquilo, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄ y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, NR¹³, O y S(O)_p;
- 25 R¹³ se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₃;
 R¹⁴ se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₂;
- 30 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, flúor, cloro, oxo, alquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos;
 n¹, en cada caso, se selecciona de 0, 1, 2 o 3 y
 p, en cada caso, se selecciona de 0, 1 y 2.
- 35

3. El compuesto de la reivindicación 1, o un estereoisómero, un tautómero, una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

- 40 W es O;
 R⁰ es R¹;
 Y es S o -CH=CH-;
 R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- 45 cloro
 CH₃,
 OCH₃,
 SCH₃,
 CHFCH₃ y
 CF₂CH₃,
- 50

- R² es H;
 X¹ es CH;
 X² y X⁴ son CH;
 X³ es CR³;
- 55 R³ se selecciona del grupo que consiste en OCH₃, flúor y cloro;
 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de H y CH₃;



- 60 es un anillo heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre tiazol y oxazol;
 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en NR¹¹R¹² y alquilo C₁-C₅ sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de halo, CF₃, OCF₃, OH, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄, dialquilaminofenil C₁-C₄-alquilo -C₁-C₄, (dialcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ y alquilo C₁-C₄ o

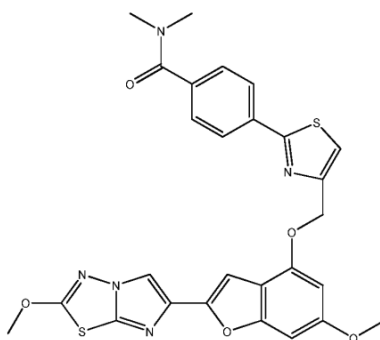
R⁶ es B-D-, en donde D es un enlace simple,
B se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 arilo C₆-C₁₀ sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, nitro, NR¹¹R¹², OH, alquilcarboniloxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, COOR¹⁴, SO₂R¹⁴, (C=O)NR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR¹¹R¹², O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴ y heteroarilo de 5-6 miembros,
- 10 heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, nitro, NR¹¹R¹², OH, alquilcarboniloxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, COOR¹⁴, SO₂R¹⁴, (C=O)NR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, O(C=O)NR¹¹R¹², O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴, heteroarilo de 5-6 miembros y (CH₂)fenilo,
- 15 heterociclilo de 4 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S y sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, -(CHR¹³)_n¹-heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃ y CF₂CH₃; NR¹³S(O)R¹⁴, NR¹³SO₂R¹⁴, -(CHR¹³)_n¹-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, CF₃, OCF₃ y CF₂CH₃; OH, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, NR¹¹R¹², ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, cicloalquil C₃-C₆-alquilcarbonilo C₁-C₄, arilcarbonilo C₆-C₁₀, alquilcarboniloxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, COOR¹⁴, SO₂R¹⁴, (C=O)NR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)NR¹¹R¹², N(R¹³)(C=O)OR¹⁴, N(R¹³)(C=O)R¹⁴, O(C=O)NR¹¹R¹², O(C=O)OR¹⁴, O(C=O)R¹⁴, (C=O)OR¹⁴ y arilo C₆-C₁₀ sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, alcoxycarbonilo C₁-C₄, (C=O)NR¹¹R¹², CF₃, OCF₃ y CF₂CH₃ y cicloalquilo C₃-C₆ que puede contener insaturación, sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF₃, OCF₃, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OH, oxo, hidroxialquilo C₁-C₄, arilo C₆-C₁₀, COOH, oxo, alcoxycarbonilo C₁-C₄, (C=O)NR¹¹R¹² y alquilo C₁-C₄;
- 30

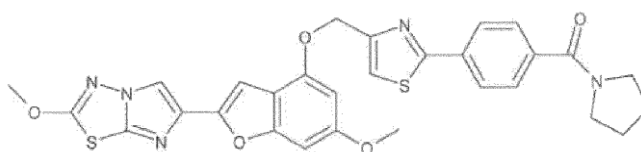
R¹¹ y R¹² se seleccionan, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en:

- 35 H,
alquilo C₁-C₄,
haloalquilo C₁-C₄,
dialquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
dialcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
hidroxialquilo C₁-C₄,
- 40 cianoalquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄,
alcoxycarbonil C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ y
alcoxycarbonilo C₁-C₄;
- 45 de manera alternativa, R¹¹ y R¹², cuando se unen al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono sustituidos con de 0 a 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, OH, oxo, hidroxialquilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃ y de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, NR¹³, O y S(O)_p;
- 50 R¹³ se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₃;
R¹⁴ se selecciona, en cada caso, independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₃
R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, flúor, cloro, alquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₂, que contiene de 1 a 5 halógenos;
n¹, en cada caso, se selecciona de 0, 1, 2 o 3 y
p, en cada caso, se selecciona entre 0, 1 y 2.
- 55

4. Un compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:

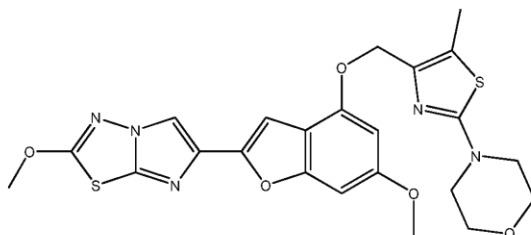


5. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



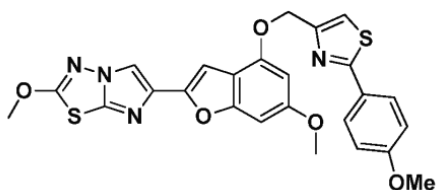
5

6. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



10

7. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



15 8. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, solo o en combinación con otro agente terapéutico.

20 9. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, solo o en combinación con otro agente terapéutico.

10. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en terapia.

25 11. Un compuesto como se define cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico o para la profilaxis primaria o secundaria de un trastorno tromboembólico.

30 12. Un compuesto para su uso como se define en la reivindicación 11, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre el grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares y trastornos tromboembólicos en las cavidades cardíacas o en la circulación periférica.

13. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7 para su uso en terapia.

14. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7 para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico o la profilaxis primaria o secundaria de un trastorno tromboembólico.
- 5 15. Un compuesto para su uso como se define en la reivindicación 14, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona del grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares y trastornos tromboembólicos en las cavidades cardíacas o en la circulación periférica.

Fig. 1A. Inhibición de la agregación de plaquetas lavadas humanas del ejemplo 3 inducida por trombina alfa 1,5 nM

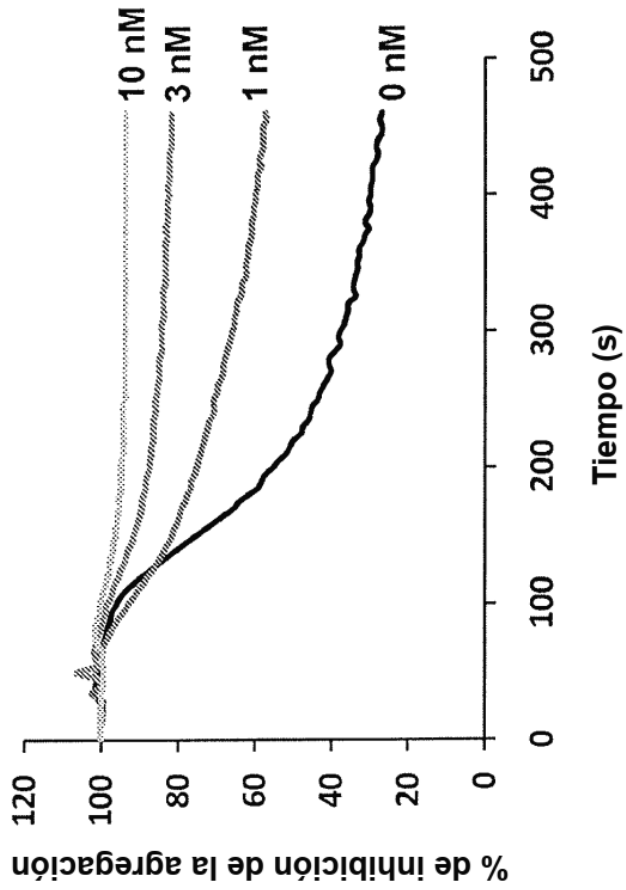


Fig. 1B. Inhibición de la agregación plaquetaria del ejemplo 3 Curva dosis-respuesta

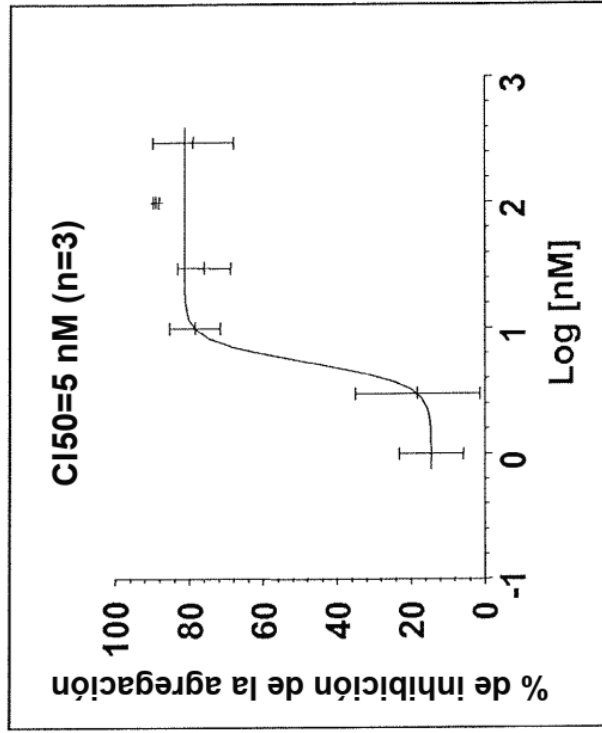


Fig. 1C. Eficacia antitrombótica del ejemplo 3 en un modelo de trombosis arterial carótida inducida por lesión electrofónica en un mono cinomolgo

